FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LILLE

Année Scolaire
1929-1930

THÈSE

N° 95

POUR

LE DOCTORAT UNIVERSITAIRE
(Mention Pharmacie)

Présentée et soutenue le 16 Janvier 1930, à 17 heures 15

PAR

ROGEZ (Paul-Émile-Arthur)

Né le 31 Juillet 1906, à LILLE (Nord)

CONTRIBUTION
A L'ÉTUDE DU CORPS PARABASAL
CHEZ LES TRYPANOSOMES

Le Candidat répondra, en outre, aux questions qui lui seront adressées sur les différentes parties de l'enseignement pharmaceutique

---

Président de la Thèse : M. DESOIL

Suffragants MM. FOCKEU, VALLÉE, LAVIER

LILLE
IMP. A. DURANT
204, Rue Solférino, 204
— 1930 —

CONTRIBUTION
A L'ÉTUDE DU CORPS PARABASAL
CHEZ LES TRYPANOSOMES

CONTRIBUTION

A L'ÉTUDE DU CORPS PARABASAL

CHEZ LES TRYPANOSOMES

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LILLE

Année Scolaire
1929-1930

THÈSE

N° 95

POUR

LE DOCTORAT UNIVERSITAIRE
(Mention Pharmacie)

Présentée et soutenue le 16 Janvier 1930, à 17 heures 15

PAR

ROGEZ (Paul-Émile-Arthur)

Né le 31 Juillet 1906, à LILLE (Nord)

CONTRIBUTION
A L'ÉTUDE DU CORPS PARABASAL
CHEZ LES TRYPANOSOMES

Le Candidat répondra, en outre, aux questions qui lui seront adressées sur les différentes parties de l'enseignement pharmaceutique

---

Président de la Thèse : M. DESOIL

Suffragants MM. FOCKEU, VALLÉE, LAVIER

LILLE
IMP. A. DURANT
204, Rue Solférino, 204
— 1930 —

UNIVERSITÉ DE LILLE

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Doyen : M. Ch. Dubois (I. ⁂). — Assesseur : M. Gérard E. (✲, I. ⁂)

Clinique médicale	MM. Carrière (O. ✲, I. ⁂),	professeur
	Combemale (O. ✲, I. ⁂, M),	id.
Clinique chirurgicale	Gaudier (✲, ⁂, I. ⁂),	id.
	Lambret (C. ✲, I. ⁂),	id.
Clinique des mal. cutanées et syphilit.	Charmeil (✲, I. ⁂),	id.
Clinique obstétricale	Bué (✲, I. ⁂),	id.
Pathologie interne et expérimentale et clinique des maladies de l'appareil digestif	Surmont (✲, I. ⁂, ✠),	id.
Pathologie externe et Clinique des maladies des voies urinaires	Potel (✲, ⁂, I. ⁂),	id.
Anatomie pathol. et Pathol. générale.	Ingelrans (I. ⁂),	id.
Physiologie	Dubois (I. ⁂),	id.
Anatomie	Cordier (A. ⁂),	id.
Histologie	Debeyre (O. ✲, ⁂, I. ⁂, ✠),	id.
Chimie minérale et Toxicologie	Vallée (✲, I. ⁂),	id.
Chimie organique	Polonowski (A. ⁂, ⁂),	id.
Matière médicale et Botanique	Fockeu (✲, I. ⁂, ⁂, ✠),	id.
Pharmacie et Pharmacologie	Gérard (Ernest) (✲, I. ⁂),	id.
Zoologie médicale et pharmaceutiq.	Desoil (✲, I. ⁂),	id.
Accouchements et Hygiène de la première enfance	Paucot (A. ⁂),	id.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	Le Fort (C. ✲, ⁂, I. ⁂, O. ✠),	id.
Clinique psychiâtrique	Raviart (✲, I. ⁂),	id.
Clinique médicale infantile	Minet (I. ⁂),	id.
Thérapeutique	Doumer (Ed.)	
Médecine opératoire	Vanverts (✲, I. ⁂),	id.
Hygiène et Bactériologie	Pierret (I. ⁂),	id.
Médecine légale	Leclerq (✲, ⁂, I. ⁂),	id.
Hydrologie	Duhot (I. ⁂),	id.

Professeurs titulaires non pourvus de chaire

MM. Morvillez (A. ⁂) ; P. Combemale.

COURS COMPLEMENTAIRES

Clinique ophthalmologique	MM. Painblan,	Professeur
Clinique oto-rhino-laryngologique	Debeyre (O. ✲, ⁂, I. ⁂, ✠),	id
Chimie analytique	Polonowski (⁂, A. ⁂),	id.
Physique pharmaceutique	Sonneville (I. ⁂),	id.
Parasitologie	Lavier (⁂)	id.
Déontologie	Bertin (✲, I. ⁂),	id.
Physique médicale	Fabre (I. ⁂),	id.

Doyens honoraires : MM. de Lapersonne (O. ✲, I. ⁂), Combemale (O. ✲, I. ⁂, ff.) P. Charmeil (✲, I. ⁂).

Professeurs honoraires : MM. Moniez (O. ✲, I. ⁂), Calmette (C. ✲), Lescœur (I. ⁂), Baudry (✲, I. ⁂, ✠), Verdun (✠ I.), Debierre (✲, I. ⁂), Doumer (✲, I. ⁂), Curtis (✲, I. ⁂), Lemoine (✲, I. ⁂), Bedart (O. ✲, I. ⁂, ✠).

Agrégés en exercice

MM. Gérard M. (⁂, ✠, I. ⁂), Combemale P., Doumer Ed. (⁂, A. ⁂), P. Delannoy (A. ⁂), Paquet (⁂, I. ⁂), Bertin (✲), Legrand (⁂, ✠, A. ⁂), Swynghedauw (I. ⁂, ⁂), Lavier (⁂).

La Faculté a décidé que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend y attacher aucune approbation ni improbation. (Décision de la Faculté en date du 28 février 1878).

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEUVEN

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR DESOIL

CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

Respectueux hommage.

A MON MAITRE ET CHEF DE SERVICE

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ LAVIER

A MES MAITRES DE LA FACULTÉ

A MON PÈRE ET A MA MÈRE

En témoignage de mon affection et de ma reconnaissance infinies.

A MA FIANCÉE

MEIS ET AMICIS

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546812_0081

Avant-Propos

Entre les différents sujets que nous avait suggéré notre maître M. le Professeur Agrégé LAVIER, celui qui fait l'objet de ce travail nous a particulièrement tenté. Depuis que nous avions eu le privilège d'être préparateur dans son laboratoire, nous avions avidement recueilli le récit de ses voyages et de ses observations aux pays d'Afrique centrale, où il prit part aux travaux de la Commission Internationale de la Maladie du Sommeil. Nous fûmes vite convaincu de l'importance humaine et économique de la question des trypanosomiases, du nombre et de l'étendue des lacunes existant dans la connaissance des trypanosomes.

Nous n'espérons pas, par notre modeste travail, faire progresser d'un pas appréciable cette vaste étude, mais seulement avoir facilité la tâche d'autres chercheurs, en présentant quelques observations. Mais nous n'en avons pas moins souvent eu recours à l'érudition, à l'expérience personnelle, aux précieux conseils que M. LAVIER nous dispensa toujours si bienveillamment. Nous l'en remercions de tout cœur.

Nous sommes heureux de pouvoir ici témoigner à nouveau notre reconnaissance à M. le Professeur DESOIL. Non seulement il nous accueillit dans son laboratoire au seuil de nos études pharmaceutiques et nous forma aux disciplines des Sciences naturelles, nous

inculqua le goût de la recherche et le besoin de la probité dans l'expérimentation, mais encore, quand il nous eût honoré de sa confiance en nous attachant au Service de Parasitologie, il ne cessa de s'intéresser à nos travaux, de nous encourager, de nous communiquer un peu de ce sens critique qui est la résultante de sa longue expérience et le gage de sécurité dans toute conclusion scientifique. Que notre respectueuse affection soit l'expression de toute la gratitude que nous lui en avons.

Je remercie également, en toute camaraderie, mes collègues et collaborateurs, dont les interventions judicieuses et l'aide matérielle me furent précieuses.

Table des Matières

PAGES

Avant-Propos 9
Introduction 13
Table des Matières 11
Chapitre I. — **Le corps parabasal** : 17
GÉNÉRALITÉS 20
ETUDE HISTORIQUE ET CRITIQUE DE L'INTERPRÉTATION DU CORPS PARABASAL 20
INCONSTANCE DU CORPS PARABASAL 25
Les Trypanosomes aparabasaux des souches normales 25
Souche naturelle primitive de Trypanosomes aparabasaux 26
Souches artificielles de Trypanosomes aparabasaux 27
Transformation spontanée d'une souche normale en souche aparabasale. .. 31
Conséquences théoriques et pratiques de cette inconstance du corps parabasal 33
Chapitre II. — **Technique** 39
MATÉRIEL VIVANT 39
Les souches étudiées 39
Les hôtes de laboratoire 40
Considérations sur la nécessité de l'emploi d'un matériel vivant 42
MANIPULATION 44
L'infection expérimentale 44
L'examen extemporané du sang 45
L'étude morphologique des Trypanosomes 46
Interventions chimiothérapiques 49

PAGES

Chapitre III. — **Etude expérimentale de l'influence du corps parabasal sur l'action des médicaments** . .. 53
Exposition des observations 54
Le pourcentage des trypanosomes aparabasaux dans les souches normales 54
Marche de l'infection 57
Action des médicaments arsenicaux sur les souches normales 58
Action de la pyronine et des corps colorants de la série des acridines 62
Action de la pyronine 64
Action de l'acridine orange N O 66
Action de la gonacrine 70
Action de l'akridingelb 75
Action des médicaments arsenicaux sur les souches préalablement traitées par les colorants 75
Action de l'atoxyl sur les souches aparabasales 75
Action de la tryparsamide sur une souche devenue partiellement aparabasale sous l'action de la pyronine .. 77
Action de la tryparsamide sur une souche ayant subi l'action de l'acridine orange N O mais restée normale quant au pourcentage des individus aparabasaux 77
Action des médicaments sur la souche de Tr. evansi de Wenyon 78
Action de l'atoxyl 78
Action de la tryparsamide 78
Action de la gonacrine 78
Interprétation des observations 79
Valeur biologique du corps parabasal 79
Rôle du corps parabasal dans l'action des médicaments sur le Trypanosomes 79
Conclusions 89
Bibliographie 93

Introduction

Gluge, Mayer, Gruby, *en 1842 et 1843 étudièrent les premiers chez la grenouille un parasite flagellé que* Mayer *nommait* « Monas rotatoria », *et dont* Gruby *faisait plus tard le type du genre* Trypanosoma.

Chez les mammifères (dans le sang du mulot et de la taupe) Gros *n'observa qu'en 1845 d'autres parasites du même genre. Puis il en fut, d'année en année, dénoncé un peu partout.*

Evans *(1880) et* Bruce *(1895) attirèrent enfin l'attention du monde savant sur l'importance pratique des trypanosomes par la découverte des premières espèces pathogènes :* Evans, *en effet révéla le rôle d'un de ces parasites comme agent du Surra, maladie des équidés et des camélidés de l'Inde ;* Bruce *en décéla un autre chez les équidés et les bovidés du Zouloudand, atteints de Nagana.*

Cette découverte détermina un courant d'intérêt à l'égard des trypanosomes en général et les recherches morphologiques, physiologiques, pathogéniques, systématiques abondèrent sur ce chapitre de zoologie.

En 1901 Dutton *publia l'existence d'un trypanosome humain, en Gambie ; et son rôle dans la pathogénie de la maladie du sommeil des nègres fut établi, en 1903, par* Castellani, Bruce *et* Nabarro.

L'activité des chercheurs en fut décuplée, le problème passant du domaine de la zoologie pure à celui de la Médecine pratique. En 1909 on pouvait compter

2.000 travaux concernant les trypanosomes. Ce nombre a maintenant presque certainement doublé.

Or on peut constater dans cette abondante littérature un certain déséquilibre dans les nombres respectifs des travaux consacrés à chaque point de vue de leur étude. L'étude de la structure fine des trypanosomes, par exemple, suscita peu de recherches, en regard de celles consacrées à la thérapeutique. Cela tient sans doute à la proportion des praticiens des pays exotiques par rapport au nombre des cytologistes disposant d'un laboratoire convenable. Faute de s'appuyer sur une connaissance approfondie de la morphologie fine et de la physiologie du trypanosome, les essais de thérapeutique procèdent trop souvent par tâtonnements. Cette connaissance, en effet, de la structure des divers organules et de leur rôle dans la biologie du parasite, outre l'intérêt théorique qui s'y attache, permet de comprendre l'action des médicaments, et indiquera peut-être le point faible de l'agent pathogène, celui qu'il convient d'attaquer spécialement.

C'est ainsi que le corps parabasal des trypanosomes, peu étudié, a été très diversement interprété et que sa fonction est mal, et, par conséquent, faussement sinon pas du tout élucidée. C'est ce qui nous a incité à apporter notre contribution à ce problème en envisageant le côté spécial d'un rôle que pourrait jouer cette formation dans l'action des médicaments sur les trypanosomes.

Si la bibliographie des travaux relatifs à la valeur du corps parabasal et à son rôle physiologique chez les trypanosomes tient en peu de lignes, l'appréciation de cet organule chez les autres flagellés a, au contraire, fait couler beaucoup d'encre. On cherche depuis long-

temps à homologuer ce corps à des formations de nature encore mal connue des autres protozoaires, des cellules des métazoaires et même des cellules végétales.

A de telles spéculations théoriques ne peuvent participer que les chercheurs disposant d'un temps et d'un matériel moins limités que les nôtres.

De plus ces spéculations ont pour point de départ la notion de constance dans la présence du corps parabasal. Déjà cette constance mérite, chez les autres flagellés, vérification sous diverses influences dont nous parlerons plus loin ; chez les trypanosomes on ne peut l'admettre. Cela compromet fort une théorie autour de laquelle on se donne tant de mal. Il semble plus logique, depuis que cette lacune est connue, de s'appliquer à l'étude du corps parabasal des trypanosomes, dans le déterminisme de son existence et de son influence sur la biologie de ces protozoaires.

Nous avons, d'autre part, préféré nous tenir sur un terrain pratique, celui des rapports du corps parabasal et des agents thérapeutiques. L'urgence d'armer le médecin et le vétérinaire contre les germes pathogènes prime, à nos yeux, celle des considérations théoriques, celles-ci, dont on ne peut cependant se passer, devant être réservées à des spécialistes.

CHAPITRE I

Le Corps parabasal

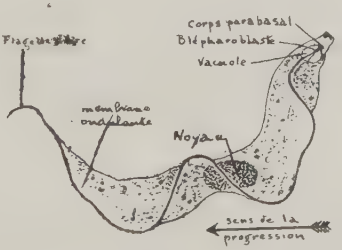
GÉNÉRALITÉS

L'étude cytologique d'un trypanosome permet, schématiquement de décrire :

1° Un protoplasme plus ou moins homogène, renfermant un système de granulations chromophiles et chromophobes qui constituent un chondriome et un vacuome plus ou moins développés. Ce protoplasme est bordé d'une cuticule résistante ou périplaste.

2° Un noyau, ne présentant aucune particularité se rapportant à notre sujet.

3° Une membrane ondulante, expansion laminée de la cuticule entre les deux feuillets de laquelle se glisse un peu de protoplasme, et qui longe l'animal de l'extrémité antérieure au voisinage de l'extrémité postérieure.



(FIG. 1)

4° Un flagelle, ou filament souple et actif, prolongeant plus ou moins la région antérieure (1) du trypanosome, et bordant la membrane ondulante dans toute sa longueur. A l'extrémité postérieure de celle-ci le flagelle s'infléchit vers le protoplasme, y pénètre ; là il s'amincit un peu (racine du flagelle) puis se dilate en un léger renflement, dénommé granule basal ou blépharoplaste, par analogie avec les granules qui se trouvent à la base des cils des anthérozoïdes végétaux, et qui président à leur mobilité.

5° Enfin, chez les trypanosomes-types, ce système s'insère sur une petite masse chromophile qui est l'objet de notre travail et dont nous allons parler plus longuement.

Elle a été mise en évidence pour la première fois par Ziemann (1898), chez les trypanosomes de la grenouille, après coloration au mélange éosine-bleu de méthylène. Elle n'est pas visible à l'état frais.

Ce corps a un volume variable mais oscillant autour de 0,5 mus. Il se colore, à l'état vivant, par le bleu de méthylène, la thionine, le sulfate de bleu de Nil, le bleu et le noir Janus, et surtout par le vert Janus, qui est son colorant vital de choix. Il se colore aussi vitalement par la pyronine, les couleurs d'acridine, etc...

Il est situé au pôle postérieur d'une vacuole claire, réfringente, dont la présence semble inconstante, ou qui peut être assez petite, à certains moments, pour être masquée par lui. Cette vacuole ne doit pas être

---

(1) L'orientation de l'animal qui amène l'emploi des expressions « extrémité antérieure » et « extrémité postérieure » est déterminée par son mode de progression normal qui s'exécute avec la région libre du flagelle braquée vers l'avant, dans le sens du déplacement.

confondue avec une zone corticale non colorable par la méthode de GIEMSA mais que la technique de REGAUD, après fixation au liquide de FLEMMING, non acétique, met en évidence autour de ce corps (LAVIER 1927 b).

La valeur et le nom correspondant à attribuer à cette formation ont donné lieu à de nombreuses controverses que nous allons résumer.

On l'a successivement ou simultanément désignée par les termes de nucléole, micronucleus, racine du flagelle, blépharoplaste, centrosome, kinetonucleus, corps parabasal.

Au cours de ce travail, nous nous en tiendrons à cette dernière dénomination, proposée par JANICKI (1911) au sujet des trichonymphides, puis, préconisée par SWEZY (1916), GRASSÉ (1926), WENYON (1926) et étendue aux trypanosomes. Elle a le mérite de ne rien présumer de la nature et du rôle de l'organite en question, mais rappelle simplement son voisinage et ses connexions avec le grain basal du flagelle.

Nous nous empressons de souligner que l'étude suivante invoque des observations faites la plupart du temps sur d'autres flagellés que les trypanosomes ; ces observations concernent toujours ce que nous nommerons dans tous les cas « corps parabasal » sans que ce terme commode, signalant une analogie de situation, implique une homologie complète ; c'est le cas, par exemple, entre les trypanosomes et les trichonymphides ou les trichomonas.

ETUDE HISTORIQUE ET CRITIQUE DE L'INTERPRETATION DU CORPS PARABASAL

Les noms de « nucléole » donné au corps parabasal par Rabinowitsch et Kempner (1899) et de « micronucleus » assigné par Plimmer et Bradford (1899) n'ont pas vécu. Pourquoi, en effet, pour le premier, introduire à propos de Trypanosomes la notion nouvelle de nucléole extranucléaire qui était inconnue par ailleurs et contraire à la définition classique du nucléole ? Le second terme doit être réservé au noyau reproducteur des Infusoires ciliés, qui n'a aucune analogie physiologique avec le corpuscule chromophile qu'on voulait lui assimiler.

Wasielewski et Senn (1900) ne distinguent pas, au cours de leurs observations, le granule basal du flagelle, décrit seulement plus tard. Ils croient donc que le flagelle s'insère directement sur le corps parabasal et ils le nomment, descriptivement, « racine du flagelle » (Geisselwurzel), et interprétativement, blépharoplaste, du mot créé par Webber (1897) à propos des anthérozoïdes ciliés. C'est la suite logique des choses.

Mais Laveran et Mesnil (1900. 1901, 1904) adoptant les vues de Wasielewski et Senn, poussent la logique à son terme, et font la démonstration que ce blépharoplaste doit être considéré comme un centrosome, par analogie avec la structure et la genèse des éléments sexuels mâles des métazoaires, d'une part, et celles du bourgeon flagellé des noctiluques, d'autre part. Ils en appellent dans le premier cas à França et Athias (1906) à propos du *Trypanosoma rotatorium* et à Chatton et

Léger (1911) en ce qui concerne le *Leptomonas drosophilae*, dans le second cas à Ishikawa (1899) (1).

Cette démonstration, valable en ce qui concerne le blépharoplaste vrai (granule basal du flagelle) perd sa valeur dès qu'on le distingue du corps parabasal. Laveran et Mesnil (1912) reconnaissent après Minchin (1909) le bien fondé de cette distinction, mais n'en continuent pas moins, dans leurs travaux communs ou respectifs, à désigner indifféremment le corps parabasal par les expressions de blépharoplaste ou de centrosome. L'autorité de ces auteurs a fait entrer la première dans l'usage et elle reste employée depuis ce temps même par les auteurs qui en connaissent l'impropriété.

Laveran et Mesnil (1912) malgré ce premier emploi d'une double appellation et malgré une nouvelle incompatibilité, suivent Rosenbuch (1909) dans son interprétation nucléaire du corps parabasal. Cet auteur fait un tout du corpuscule chromophile et de la vacuole qui l'accompagne : pour lui, cet ensemble c'est un noyau et son carysome. Il voit dans sa division une mitose simple, décrit la formation d'un fuseau, avec plaque équatoriale, deux centrosomes, etc... (2). Il argue de la structure réticulée que présente parfois cette vacuole et qu'on peut assimiler à celle d'un noyau.

---

(1) La phylogénie des cellules flagellées (Protozoaires et Métazoaires) tend de plus en plus à justifier ces rapprochements, entre eléments dont la génèse et la biologie semblent si éloignés, ainsi que l'expose Grassé (1926).

(2) Bosc (1905) avait observé chez un trypanosome du lapin, dans la « région centrosomique », des figures compliquées dont il faisait une mitose du micronucleus. Il voyait même dans celui-ci le noyau principal considérant le gros noyau comme un simple chromidium.

Cette vue, capable de satisfaire Hartmann et les promoteurs de l'Ordre des Binucléates, ne correspond en rien à la réalité. Elle résulterait d'un artéfact.

Alexeieff (1910), Stekkoven (1919), entre autres, n'ont vu dans la division du corps parabasal qu'un simple étirement, avec étranglement, donnant une forme « en biscuit » (en haltère, plus classiquement) et scission consécutive du tractus moyen (c'est le mode de division de la plupart des autres inclusions protoplasmiques). Au contraire la vacuole ne se scinde pas : au moment de la division du trypanosome, « il en apparaît une seconde, entièrement formée à nouveau » (Lavier 1928).

Cette vacuole, quand on l'observe, n'acquiert un volume appréciable, voire énorme, distendant complètement la région postérieure du trypanosome que quand celui-ci « souffre » c'est-à-dire, à l'approche de la mort de son hôte, quand le sang qui le baigne est chargé de toxines, ou par l'action d'un corps vulnérant (produit chimique ou sérum trypanocides) *in vivo* ou *in vitro*. Ces circonstances font apparaître la vacuole comme un organe de défense (localisation des poisons ou secrétion de corps antagonistes) et non pas comme un élément nucléaire. Ce point de vue est d'ailleurs justifié par les travaux de Lavier (1928 a) sur les « formations paravacuolaires des trypanosomes », qui semblent être des émissions de la vacuole en question.

Des colorations variées, en commençant par celle de Giemsa, teintent de nuances différentes le noyau et le corps parabasal, ce qui prouve que ce dernier n'est pas constitué de chromatine nucléaire (Méthode de Mann, mélange de Hollande, de Mallory, d'Ikéda, etc.). Au contraire la méthode de Smith-Dietrich, détectrice des

substances lipoïdes, a permis à Grassé (1926) de colorer électivement le corps parabasal de nombreux flagellés.

Bref, tout concorde actuellement pour permettre de rejeter les conclusions de Rosenbusch sur la valeur actuelle nucléaire du corps parabasal. Le procès en était déjà fait par Alexeieff dès 1910. Cette hypothèse n'a plus qu'un intérêt historique.

Les connexions étroites du corps parabasal et du flagelle ont induit Minchin (1909) à donner le nom de « kinétonucleus » à ce qu'il considérait comme le centre cinétique du tryponosome, malgré sa connaissance du blépharoplaste vrai. Cette appellation, défectueuse si l'on repousse l'interprétation nucléaire du corps parabasal, fut remplacée, par les partisans de l'idée, par le terme de « kinetoplaste ».

Cette hypothèse de l'intervention du corps parabasal dans l'activité du flagelle des mastigaphores séduisit plusieurs chercheurs, à différentes dates, mais sous différentes modalités.

Kofoid (1916) conçoit un système neuromoteur dont le corps parabasal serait le centre.

Stekkoven (1919) voit là un appareil sensoriel déterminant l'activité flagellaire.

Alexeieff (1910) et Janicki (1915) en font un dépôt de substance utilisée par le flagelle.

Swezy (1916) ne le regarde pas comme le centre énergétique de la cellule (il repousse les termes de « kinetonucleus » et de « kinetoplaste ») mais comme une partie de l'appareil moteur extranucléaire corrélative de la vie endoparasitaire. Il conseille l'emploi de l'expression « corps parabasal » de Janicki.

Alexeieff (1917, 1917 a, 1917 b, 1917 c, 1917 d) devient plus catégorique. Il considère le corps parabasal comme une émission du noyau, au même titre que toutes les mitochondries, et même que tous les éléments de différenciation du protoplasme (flagelle, myofibrilles, etc.). Au lieu de se simplifier chimiquement comme les autres mitochondries pour engendrer des matériaux de réserve (corps gras, amidon, etc.) il garde à peu près sa composition originelle (d'où sa colorabilité analogue à celle du noyau) et se spécialiserait dans le rôle de pourvoyeur du flagelle en glycogène, « substance énergétique par excellence » (1). Grassé (1925 et 1926) conclut de ses propres recherches que si la fonction secrétrice du corps parabasal est possible, elle n'élabore certainement pas de glycogène. Lavier (1923) arrive au même résultat et ne peut déceler de glycogène, malgré l'emploi de toutes les ressources microchimiques modernes. Au reste l'étude du chondriome des flagellés par Alexeieff est servie par une technique incomplète que critique à mainte reprise Grassé.

Citons enfin pour mémoire Moore et Breinl (1907) qui décrivent le bourgeonnement du corps parabasal, l'apparition d'une bande axiale se développant de cet organite vers le noyau, ce qu'ils interprètent comme un phénomène sexuel (copulation). C'est une conception que rien ne justifie plus aujourd'hui. Notons que leurs figures ont été depuis interprétées autrement.

Il est intéressant de signaler que M. et A. Lwoff (1929) considèrent que le corps chromophile qui nous

(1) Bœck (1919) admet aussi ce rôle glycoplastique.

occupe ne doit pas être regardé comme un appareil parabasal, et réservent cette dénomination à un dispositif bien plus développé mais plus difficile à mettre en évidence, et que divers auteurs CUTLER, CHATTON et GRASSÉ, LAVIER, avaient déjà décrit chez différents flagellés, en ne lui attachant pas cette signification. Cette formation pourrait être celle figurée par MOORE et BREINL, et dont nous avons parlé ci-dessus.

Il va sans dire que cette étude d'ensemble fait appel à la cytologie comparée, et concerne, outre les trypanosomes proprement dits, toutes les catégories de flagellés et même d'autres organismes.

Mais la constance de ce que nous continuerons, malgré LWOFF, à appeler « corps parabasal », si elle est réelle chez la grande majorité des Mastigophores, n'est pas une règle absolue chez les Trypanosomes (1), et les faits que nous allons exposer réduisent à bien peu d'intérêt, au moins dans le cas particulier de ces Hemo-flagellés, toutes les discussions qui tendent à lui reconnaître un rôle quelconque un peu important.

INCONSTANCE DU CORPS PARABASAL

1° Les Trypanosomes aparabasaux des souches normales

Depuis longtemps on a remarqué, dans le sang de l'homme ou autres mammifères renfermant naturellement ou expérimentalement des trypanosomes, des individus dont le corps parabasal n'apparaissait pas sur des frottis colorés par la méthode de GIEMSA. Ce fait signalé par KUDICKE pour *Tr. brucei* fut confirmé

(1) WENRICH (1921) a signalé ce fait également à propos de TRICHOMONAS MURIS.

pour les espèces pathogènes par LAVIER (1927 a et 1928 d) qui en a compté 0,5 à 10 % selon les souches.

Que cette disparition soit due à une suppression pure et simple ou à une perte de colorabilité il y avait là une modification digne de retenir l'attention. Mais la rareté relative de ces individus permettait de les regarder comme des monstres, au même titre, par exemple, que ceux dépourvus de noyau (observés également assez souvent (1) et n'autorisait pas à affirmer la conservation de leur vitalité et de leur pouvoir de reproduction.

2° Souche naturelle primitive de Trypanosomes aparabasaux

Il faut, pour apprécier efficacement ces individus exceptionnels, les rapprocher du *Trypanosoma equinum*. Ce protiste est l'agent pathogène découvert par ELMASSIAN (1901) chez les chevaux atteints du mal de caderas, en Amérique du Sud.

VOGES (1902), décrivant le parasite, ne parle pas de corps parabasal. Mais LIGNÈRES (1902), puis ELMASSIAN et MIGONE (1903) soulignent l'absence de cet organite, ce que confirment BACHMANN et de ELIZALDE (1903). LAVERAN et MESNIL (1902) affirment qu'ils en voient un. Il n'est pas douteux qu'ils interprètent ainsi le grain basal, avec qui ils l'ont confondu (1904 et 1912) (2).

---

(1) LAVIER (1927 et 1928) et nous-même chez des souches de TR. du groupe BRUCEI, sur des souches de TR. EVANSI et de TR. EQUIPERDUM.

(2) En 1912, dans leur traité « Trypanosomes et trypanosomiases » ; à la page 528 ils écrivent : le centrosome, chez TR. EQUINUM « est assez peu visible pour que quelques observateurs aient pu nier son existence. En réalité, le centrosome existe, mais il est très petit, et il se colore comme le flagelle, ce qui le rend moins visible encore ».

Il n'est pas contesté actuellement que le *Tr. equinum* soit dénué de corps parabasal. Il ne s'agit plus ici de cas rares ou exceptionnels.

Voici donc un flagellé possédant d'autre part tous les autres éléments morphologiques des tyrpanosomes, et qui, quoique privé de tout corps parabasal, jouit d'une vitalité, d'une mobilité, d'une virulence comparables à celles de ses congénères.

Cette espèce pouvant se passer des services du corps parabasal, les autres espèces pourraient-elles survivre sans son secours ? Les faits répondirent quelques années plus tard.

3° Souches artificielles de Trypanosomes aparabasaux

Werbitzki (1910) observant une souche de *Trypanosoma Brucei* utilisée pour l'étude de la résistance aux médicaments, et qui avait subi un traitement prolongé à la pyronine, remarqua que la plupart des individus étaient dépourvus de corps parasal (il le nomme blépharoplaste). Il réalisa expérimentalement cette disparition par injection à des souris naganées de différents produits chimiques de la série de l'oxazine et de celle de l'acridine (voir chap. III, les formules de ces corps).

L'autorité d'Ehrlich, sous la direction de qui se faisaient les expériences, attira l'attention de quelques protistologues sur ces résultats. Les travaux de Werbitzki, poursuivis par Kudicke (1911) furent repris et étendus par Laveran (1911, 1911 a) puis Laveran et Roudsky (1911, 1911 a). Tous ces auteurs avaient saisi l'importance théorique de cette modification quant à la valeur du corps parabasal.

Werbitzki constate que le traitement d'une souris

naganée par la dose maxima de pyronine (1) fait disparaître le corps parabasal chez la moitié environ des trypanosomes. Mais le premier passage à une autre souris amène le retour à une souche normale. De même par passage à travers quelques souris d'un mélange de la souche traitée et de la souche normale, la première est bientôt complètement supplantée par la seconde. Cela tendrait à prouver une diminution de la vitalité des trypanosomes privés de leur corps parabasal.

Cependant, en traitant par le colorant non seulement la souris initiale mais encore celles qui héritent de son virus, on obtient rapidement une race complètement « ablépharoplastique » (pour employer un terme dérivé de la nomenclature de l'époque et employé par tous les auteurs qui se sont occupés de la question).

Une première race ainsi créée s'est conservée intacte sans nouveau traitement à travers 15 souris, puis revint peu à peu au type normal, à travers les 6 à 8 souris suivantes.

Une seconde race, due aussi à la pyronine, gardera ses caractères pendant de nombreuses années, et semblera définitive.

Dans ces souches, les trypanosomes, observés à l'état frais, témoignent d'une mobilité aussi grande que celle de la souche normale. Cela est incompatible avec l'hypothèse d'une fonction cinétique externe du corps parabasal. Dans le sang des rats et des souris la progression du nombre des parasites est du même ordre que pour une souche normale, et les hôtes meurent dans le même temps (Laveran 1911). La faculté de

(1) W. considère comme telle une dose de 6 mg. Nous avons impunément administré à des souris une ou plusieurs doses de 15 mg.

reproduction et la virulence ne semblent donc pas dépendre de la présence du corps parabasal. Cependant Laveran notait une plus grande survie moyenne des cobayes infectés par le trypanosome de Werbitzki que chez ceux infectés par la souche mère de *Trypanosoma brucei* var. *ferox* (Ehrlich) et cela par une plus grande tendance aux infections sub-chroniques (ce qui n'exclut pas l'existence de formes aiguës).

Des expériences de Laveran il résulte que les propriétés sériques des animaux infectés par la souche « ablépharoplastique » sont moins intenses que celles provoquées par l'action de la souche normale.

Tous ces travaux de Werbitzki, Kudicke, Laveran et Roudsky se ressentent quant à l'hétérogénéité de la nouveauté du problème et mériteraient, après l'abandon où ils sont tombés, d'être repris d'une façon méthodique et soutenue, avec l'aide des dernières connaissances acquises sur la morphologie et la biologie du *corps parabasal*.

Il est établi que les substances colorantes déterminant la disparition du corps parabasal agissent directement sur ce dernier. *In vivo* et *in vitro* ils colorent rapidement l'organite en question, sur le trypanosome encore vivant, à l'exclusion de toute autre partie du parasite.

Werbitzki envisageait trois raisons possibles à la disparition du corps parabasal : 1° destruction *in situ* ; 2° conservation avec perte du pouvoir de fixer les couleurs ; 3° émigration dans le noyau.

Kudicke ajouta une hypothèse qui semble correspondre à la réalité : lors de la division du trypanosome le corps parabasal ne suivrait pas le granule basal et le flagelle dans leur processus de multiplication et, l'un

des flagelles restant associé au corps parabasal, l'autre en serait dépourvu (1).

Ce mode de genèse des individus incomplets coexiste sans doute avec le premier mode considéré par Werbitzki. En effet on peut observer, au cours de l'action des produits provoquant la disparition des corps parabasaux, toutes les dimensions du corps parabasal intermédiaires entre la normale et la disparition totale. Cette atrophie progressive serait due à une attaque chimique qu'on peut considérer comme une auto-oxydation, car la présence de réducteurs tels que le cyanure de potassium ou les alcaloïdes empêche même la coloration (Laveran et Roudsky, 1911 a). Mais on peut l'observer aussi dans les souches normales non traitées.

Quant aux autres processus supposés par Werbitzki, ils ne sont pas probables. Comment supposer la conservation d'un organe alors qu'aucune coloration vitale ni aucun procédé de coloration sur frottis, quelque soit le mode de fixation, ne peut plus le révéler et que le protoplasme, là où le corps apparaissait d'abord, ne présente pas de solution de continuité dans ses réactions colorées ? D'autre part aucun auteur n'a pu faire la démonstration de la migration dans le noyau de l'organe disparu.

La suppression pure et simple du corps parabasal des trypanosomes traités par les colorants orthoquinoïdiques semble donc établie. Les races obtenues diffèrent

(1) Cette arythmie dans le temps de division des différents organules du trypanosome a été relevée aussi par ALEXEIEFF (1910) et STEKKOVEN (1919). LAVIER (1928 c) a invoqué, pour expliquer l'existence des individus normalement aparabasaux, ce « jeu indépendant des constituants cellulaires et nucléaires » dont parle CHATTON.

quelque peu des races normales quant à certaines propriétés (1) mais il n'est pas nécessaire de supposer une relation de cause à effet entre ces légères modifications biologiques et la disparition du corps parabasal.

Un fait relativement récent vient compléter les données de ce problème des trypanosomes ablépharoplastiques.

4° Transformation spontanée d'une souche normale en souche aparabasale

Wenyon (1928) rapporte le cas de la transformation spontanée d'une souche normale en race « ablépharoplastique » pure. Il s'agit d'une souche de *Tr. evansi*, var. *marocanum* isolée en 1922 par Velu, à partir d'un cheval, rapportée à Paris au laboratoire de M. le professeur Brumpt, et de là amenée en Angleterre au laboratoire de Wenyon en 1923. Celui-ci la maintint par passage sur des rats et surtout sur des cobayes. En 1926 un frottis du sang d'un des cobayes n'avait révélé aucune anomalie. Une série de frottis exécutée un an plus tard et envoyée au Dr Keilin se montra porteuse uniquement d'individus « ablépharoplastiques » (2). On se reporta à un frottis exécuté peu après le dernier frottis où les parasites se soient montrés normaux, et

---

(1) C'est le sort de toute collection d'êtres vivants soumise à une influence étrangère à laquelle échappent leurs congénères; même si cette influence n'est que passagère, les caractères acquis peuvent se fixer, en l'absence de tout contact avec les individus normaux.

(2) WENYON propose, puisque le « blépharoplaste » des anciens auteurs se nomme maintenant « corps parabasal » d'attribuer aux trypanosomes qui n'en possèdent pas, le nom de tr. aparabasaux. Nous adoptons cette nomenclature.

on constata que la modification complète s'était opérée dans ce court espace de temps.

Cette mutation s'est effectuée en l'absence de tout traitement, de toute intervention expérimentale. Une explication partielle est possible et fut fournie par Wenyon : alors que les souches normales se maintiennent telles par une plus grande fragilité ou une moindre faculté multiplicative des individus sans corps parabasaux, ceux-ci, sous une influence physique ou biologique, dans la souche considérée auraient vu cette propriété l'emporter sur celle des individus complets. Car cette souche, avant sa mutation comportait, comme la plupart des souches normales, des trypanosomes dépourvus de corps parabasaux. Lavier 1928 d) étudiant la même souche à Paris en 1922, en avait trouvé 8 %, proportion relativement élevée. On comprend qu'une sélection naturelle ait rapidement multiplié leur nombre et les ait amené à supplanter les autres.

On n'a pas encore, que nous sachions, étudié les propriétés biologiques de ce nouveau virus. Cependant nous avons pu constater que les cobayes sur lesquels nous l'avons conservé pendant six mois en mouraient, en moyenne, en 31 jours, tandis que ceux infectés avec une souche originaire de l'île Maurice duraient 34,5 jours, en moyenne ; Broudin et Peytavin (1926) ont même étudié en Indochine une souche qui ne les tuaient qu'en 36 jours. On peut donc considérer que la perte du corps parabasal n'a en rien diminué la virulence des trypanosomes dans la souche de Wenyon.

Mais il faudrait établir si les différences biologiques qui distinguent la souche de Wenyon de la souche mère

sont du même ordre que celles qui distinguent, d'après Laveran, la souche de Werbitzki de sa souche mère, ce qui se réduit à peu de chose, ou si elles sont de l'ordre de celles qui séparent le *Tr. equinum* des autres trypanosomes, ce qui correspondrait à l'apparition d'une « espèce » nouvelle.

D'autre part Laveran (1919) a signalé ce fait très important que la souche de nagana Werbitzki, qu'il considérait, en 1915, comme permanente, avait soudain régressé, en 1918, vers le type normal, entre le 945e et le 978e passage sur souris. Seule l'épreuve du temps dira si la souche de Wenyon est capable d'une personnalité définitive. On n'a pas encore cherché à élucider cette disparition naturelle, au bout de plusieurs milliers de générations de trypanosomes, d'un caractère artificiellement acquis.

5° Conséquences théoriques et pratiques de cette inconstance du corps parabasal

Toute cette série de faits — existence d'individus aparabasaux dans les souches normales, existence d'espèce entièrement dénuée de ce corps, possibilité de créer artificiellement des races « ablépharoplastiques », cas d'apparition spontanée d'une telle race — semble plaider pour l'inutilité complète du corps parabasal dans la biologie du trypanosome.

On peut invoquer, après Mesnil, analysant dans le Bulletin de l'Institut Pasteur le travail de Werbitzki (1910), des suppléances fonctionnelles chez les organismes qui en sont privés. Si ce point de vue n'a pas encore reçu confirmation (et la preuve en est difficile), il faut cependant relater l'observation suivante : une

race aparabasale créée par Werbitzki à l'aide de la pyronine et revenue spontanément à l'aspect normal après une vingtaine de passage sur souris, fut soumise par l'auteur à l'action de l'arsacétine ; alors que ce produit n'a aucune action sur le corps parabasal des trypanosomes de la souche mère, il a le don de faire disparaître celui des trypanosomes de la souche antérieurement traitée à la pyronine. On pourrait donc, selon Mesnil, supposer que les corps parabasaux réapparus chez cette souche, seraient d'une origine différente, ne seraient que des organes de suppléance, ne possédant pas toutes les propriétés des corps parabasaux primitifs.

Une autre hypothèse est possible et cadre mieux avec d'autres observations ; elle envisage une sensibilité plus immédiatement apparente des parasites aparabasaux ; c'est elle que nous étudierons plus loin (v. p. 84).

Kudicke (1911 a) citait une action analogue du trypanbleu, qui ne supprime pas les corps parabasaux des souches normales, mais transformait chez un hôte un mélange artificiel d'une race normale et d'une race aparabasale en race aparabasale pure. L'explication en sera tentée au troisième chapitre.

Un corollaire, que l'expérience n'a pas confirmé, c'est que, les races normales renfermant un certain pourcentage d'individus aparabasaux, cette sélection artificielle devrait jouer sous l'influence de tous les médicaments.

Aussi nous garderons-nous d'invoquer cette sélection comme seul processus dans la création des souches aparabasales.

Que le corps parabasal ait, chez les trypanosomes, un rôle biologique ou qu'il ne soit que le témoin d'un

organe autrefois utile et dont l'activité est probable chez d'autres flagellés, il est vraisemblable que par sa seule présence, par ses affinités chimiques, il peut jouer un rôle dans le comportement du parasite à l'égard des influences extérieures.

Nous avons vu que les colorants vitaux se fixent électivement sur le corps parabasal, tant pour le colorer que pour le dissoudre. Pourquoi une telle affinité n'existerait-elle pas à l'égard des autres agents actifs, même si cette électivité ne pouvait se manifester par une réaction colorée ou une dissolution ? Le point d'attaque étant le même, la différence de fonction chimique des réactifs donnerait des résultats différents. Précisons notre conception de cette différence.

Les colorants acridiniques et autres peuvent être considérés comme des médicaments au même titre que les composés arsenicaux, antimoniaux ou même que des corps complètement organiques tels le « Bayer 205 ». Pourquoi l'activité thérapeutique des premiers apparaît-elle moins nettement que celle des seconds ? Tandis que ceux-ci, contractant, en grande quantité, une combinaison lâche avec la substance du corps parabasal, seraient rapidement diffusés, en nature ou plus ou moins modifiés, dans tout le parasite, et le tueraient, ceux-là, au contraire, réagissant profondément sur la matière parabasale, ne seraient libérés que peu à peu, ou bien, seul, l'excès de ce qu'avait pu fixer ce corps contribuerait à l'action sur la vitalité du protiste (1).

Ainsi, même au cas où le corps parabasal n'aurait

---

(1) Cette explication cadrerait avec le fait, relaté au chapitre III, que, chez deux rats également infectés, la disparition du trypanosome est réalisée plus vite par l'atoxyl (8 h.) que par la gonacrine (plus de 24 h.) avec des doses équivalentes.

aucune utilité pour la biologie du trypanosome, sa masse et ses affinités chimiques lui conféreraient une grosse importance au point de vue de la thérapeutique. On conçoit que cette importance méritât d'être contrôlée, et c'est elle que nos expériences ont tenté de faire ressortir. En effet, si la démonstration en était faite, faudrait-il créer, par des traitements prolongés aux médicaments tels que les couleurs d'acridine, des races aparabasales de parasites, offrant plus de prise à toute médication.

Un autre phénomène vient se greffer sur celui de l'existence des trypanosomes aparabasaux : c'est celui de la résistance acquise aux médicaments. Nous en faisons mention car il intervint constamment dans nos expériences et l'on doit en tenir compte dans l'appréciation des résultats.

Par là nous avons eu l'occasion de le considérer accessoirement et il n'est pas impossible qu'une relation pût exister entre cette résistance et le corps parabasal.

On sait, par Ehrlich et ses disciples, qu'en traitant un hôte trypanosomié par des doses subthérapeutiques répétées, la dose thérapeutique et même des doses supérieures deviennent impuissantes ; l'infection ne fléchit même plus. Cette sorte de mithridatation, cette résistance de la souche ainsi traitée est héréditaire pour une même espèce d'hôte, avec éclipse pour les passages intermédiaires par une espèce d'hôte différente.

La résistance acquise pour un médicament peut s'étendre à un autre médicament du même groupe, ou même d'un groupe tout à fait différent. C'est ainsi que Leupold (1924) a établi un voisinage d'action entre la

trypaflavine (= gonacrine) et certains arsenicaux (arsacétine) (1) et conclut à une identité du « point d'attaque » (angriffpunkte) de ces deux substances. Celui du premier médicament étant le corps parabasal, on conçoit tout l'intérêt qui s'attache à une étude parallèle de la résistance aux médicaments et du rôle du corps parabasal dans l'action de ces médicaments. Leupold, Collier, etc., qui se sont attachés à l'étude de l'une sans considérer celle de l'autre y ont certainement perdu en méthode et en résultat. Cette double étude méthodique sera entreprise par la suite.

(1) COLLIER (1924) signale que des souches devenues résistantes au « Bayer 205 » le sont en même temps aux arsenicaux, à l'antimoine, aux colorantes azoïques et acridiniques.

CHAPITRE II

Technique.

MATÉRIEL VIVANT

Les souches étudiées

Nous avons pu nous procurer, pour nos travaux les souches de trypanosomes suivantes :

1° *Trypanosoma evansi.* — Souche isolée à l'île Maurice depuis plus de trois ans et conservée au laboratoire de M. le Professeur MESNIL ;

2° *Trypanosoma equiperdum.* — Souche isolée à Sfax, provenant d'un cheval qui revenait du Maroc, conservée également au laboratoire de M. le Professeur MESNIL ;

3° *Trypanosoma brucei.* — Originaire du Zoulouland et isolé par BRUCE en 1898, souche conservée au même laboratoire ;

4° *Trypanosoma evansi*, var. *marocanum*, devenu aparabasal au laboratoire de WENYON, et dont nous avons fait plus haut l'historique (1).

5° *Trypanosoma lewisi*, isolé d'un rat blanc spontanément infecté.

(1) Nous exprimons notre reconnaissance à M. le Professeur MESNIL, de l'Institut Pasteur, membre de l'Académie des Sciences et à M. C. M. WENYON, Directeur du Welcome bureau, de Londres, à l'obligeance desquels nous devons d'avoir pu étudier ces différentes souches.

Les hôtes de laboratoire

Rapportés de Paris sur souris, ces virus ont été immédiatement transmis à des cobayes. En effet ces animaux, inoculés avec des trypanosomes, ne manifestent que des infections subaiguës ce qui en fait d'excellents réservoirs de virus, en comparaison des rats blancs et des souris blanches qui meurent en quelques jours. Par la suite les souches furent transmises de cobaye à cobaye pour leur conservation à l'état pur (1).

Par contre le cobaye, par la durée de son infection, exige dans l'expérimentation un temps dont malheureusement nous ne disposions pas. De plus la présence des trypanosomes dans le sang périphérique de cet animal n'est pas constante, et leur nombre est variable irrégulièrement. Ces « crises trypanolytiques » s'opposent à une étude quotidienne de l'influence des médicaments sur le degré de l'infection.

Nous avons donc utilisé, pour la partie expérimentale, des rats blancs et des souris blanches. Ces rongeurs, en effet, sont, d'une part, très sensibles aux trypanosomes, et, d'autre part, exempts, à de très rares exceptions près, de crises trypanolytiques naturelles. Leur infection, livrée à elle même, se manifeste régulièrement progressive, conformément à une courbe donnée par la figure II. Toute influence sur le cours de

---

(1) LAVERAN (1916) cite des exemples de virus qui, constamment conservés sur la même espèce animale, se sont atténués pour cette espèce au point de donner des infections guérissant spontanément, ou même ne donnant plus d'infection (ces souches se régénéraient par passage sur plusieurs animaux d'une autre espèce). Ce phénomène ne put intervenir dans nos élevages car, sur une si courte période, le nombre des passages de cobaye à cobaye fut trop faible pour permettre à cette atténuation de se manifester.

l'infection se traduit sans équivoque sur le tracé de la courbe, ce qui correspond aux besoins de nos recherches.

Nous croyons devoir signaler ici que la rigueur de l'hiver dernier a décimé les élevages et que la difficulté de nous procurer des animaux de laboratoires aussi sensibles au froid que les rats blancs et souris blanches nous obligea, au hasard de nos approvisionnements, à utiliser tantôt des rats, tantôt des souris, ce qui donne des résultats différents quant à la durée absolue de l'infection. Ce qui est plus grave c'est que nous avons parfois été contraint, pour faire la soudure entre deux arrivages, d'intercaler une souris dans les passages successifs de rat à rat, au cours d'une même série d'expériences.

Or, Mesnil et Brimont (1908), dans des recherches sur la résistance des trypanosomes aux médicaments, ont prouvé que cette résistance, acquise chez une espèce animale, et héréditaire pour le parasite par passage chez cette même espèce, ne se manifeste plus quand on le cultive chez une espèce différente, même voisine (exemple : rat et souris) ; mais elle reparaît quand on repique le virus chez un hôte de l'espèce qui avait servi lors du traitement initial.

Ce phénomène n'existe pas dans la transmission des races aparabasales. Mais il faut faire la part d'une relation possible entre la résistance aux médicaments et le corps parabasal.

Nous n'avons pas négligé ces considérations et en avons tenu compte tant pour la direction de nos expériences que pour l'interprétation des résultats.

Quand les circonstances le permettaient nous avons employé les rats de préférence aux souris. En effet la

durée de leur infection quoiqu'assez courte est, en moyenne, supérieure à celle des souris et permet un peu plus d'élasticité dans la chronologie des interventions expérimentales. D'autre part leur docilité relative et leur volume les rend beaucoup plus maniables (1). De plus les dimensions du rat permettent de lui administrer, par voie sous-cutanée, jusqu'à 5 cc. de liquide et plus (au lieu de 1 ou 2 cc. chez la souris) ce qui permet de mieux doser le traitement.

Considérations sur la nécessité de l'emploi d'un matériel vivant

Des réserves s'imposent sur l'emploi forcé, dans l'étude des Hémoparasites tels que les Trypanosomes, de milieux de culture vivants (car c'est à cela que se résume le rôle des animaux de laboratoire employés).

Nous avons vu l'influence de l'espèce animale à laquelle appartient l'hôte, sur le comportement du parasite qui lui est confié. Mais il faut tenir compte d'une foule de facteurs individuels (âge ,poids, santé initiale) et contingents (alimentation, température extérieure,

(1) A ce propos nous nous élevons, pour les expériences du genre des nôtres contre l'emploi de pinces et autres appareils de contension sur les rats blancs et souris blanches. Ces instruments, en effet, font souffrir les animaux plus que le traitement qui est le prétexte à leur emploi. Ils rendent méchants et inabordables des rats blancs à moitié apprivoisés. Au contraire des rats doux le sont restés malgré des piqûres sous-cutanées et des sections caudales répétées, simplement exécutées à l'aide d'un enroulement dans une étoffe épaisse et souple, avec légère compression par un aide ou la main gauche de l'opérateur. Des rats reçus méchants se sont même apprivoisés malgré ce traitement. Notons que nous avons manié au cours de cette année, sans autre précaution, plus de cent rongeurs, sans être jamais mordu.

etc...) dont l'importance relative n'est pas bien établie, mais qui doivent partiellement déterminer la sensibilité de l'animal au parasite et fausser l'évaluation de la virulence de ce dernier.

C'est ainsi que THOMAS et BREINL (1905) ont remarqué que chez un animal trypanosomié, les parasites sont plus rares dans les régions nécrosées, infectées de bactéries. Ils ont donc cherché à intervenir dans les infections à trypanosomes par des inoculations de bactéries diverses, et ont obtenu quelque retard dans l'évolution de la maladie. Or on se rend compte de l'impossibilité de déceler, avant l'emploi de chaque petit animal de laboratoire, les états pathologiques bactériens ou non, que n'accusent pas l'état général et l'aspect extérieur de cet animal (1).

Il faut enfin faire intervenir les variations dans la valeur des virus employés. Ceux (tels ceux dont nous disposions), qui ont subi une longue domestication dans les laboratoires européens diffèrent notablement de ce qu'ils étaient à l'origine, et de ce qu'ils seront peut-être dans quelques années (le cas du *Tr. evansi*, var. *marocanum* de BRUMPT subissant une mutation dans le laboratoire de WENYON autorise cette hypothèse). Ils diffèrent aussi de ceux qu'on peut actuellement isoler chez les hôtes infectés naturellement. Les influences exercées par les facteurs variés que nous citions plus haut expliquent en partie ces modifications du virus dans le temps et dans l'espace. On conçoit alors l'importance du coefficient qu'est, dans l'étude du trypa-

(1) De même différents parasitismes (helminthiases, tuberculose, pasteurellose) dont nous avons noté quelques cas dans nos élevages, peuvent être soupçonnés de modifier les réactions de l'hôte à l'égard des trypanosomes qu'il héberge.

nosome, l'emploi obligé du matériel vivant qui est le seul pratique aujourd'hui.

MANIPULATION

1° L'infection expérimentale

Le trypanosome s'accomode d'une technique très simple : le sang infecté de trypanosome est prélevé, sans grandes précautions aseptiques, par incision du lobe de l'oreille du cobaye ou par section d'un tronçon de queue du rat ou de la souris (1).

On recueille le sang dans quelques gouttes d'une solution de citrate de soude à 1 % jusqu'à coloration rose-vif, et on injecte le mélange sous la peau (2) du nouvel hôte, quelqu'il soit (peau du ventre ou du dos), avec une seringue de verre propre mais non nécessairement stérilisée (3). La dose de sang devra être augmentée si l'examen à l'état frais ne révèle que peu ou pas de parasites.

Il est à noter que si un sang ne montrant pas de parasite (celui d'un cobaye en crise trypanolytique) peut être infectant, un sang montrant des trypanosomes encore un peu mobiles (celui d'un hôte mort depuis plusieurs heures par exemple) peut être inoculé sans résultat.

---

(1) Si l'hôte primitif est mort ou mourant, le sang n'afflue pas dans les extrémités du corps. On a recours alors à la ponction du cœur à travers la cage thoracique ou mieux à la dissection de l'animal, au prélèvement du cœur et à son expression dans le récipient à citrate de soude.

(2) Pour l'uniformité de nos expériences nous n'avons jamais employé l'injection intrapéritonéale qui diminue la durée de l'incubation.

(3) Nous n'avons jamais observé d'infection bactérienne locale ou générale imputable à ce manque de précautions.

2° L'examen extemporané du sang

Nous désignons ainsi la prospection la plus simple qui soit pour apprécier sur le champ l'existence ou l'importance d'une infection à trypanosome, à un moment donné. C'est l'examen entre lame et lamelle d'une goutte de sang prélevée comme il est dit au paragraphe précédent et examinée au microscope, à un grossissement moyen (objectif : Zeiss A.A. oculaire: compensateur 18) avec éclairage ménagé.

Les trypanosomes se révèlent non seulement par leur contour caractéristique mais aussi par leur mouvement propre et celui qu'ils impriment aux hématies voisines.

Cet examen permet soit de constater la présence du flagellé dans le sang d'un animal inoculé soit d'évaluer grossièrement la « densité parasitaire » de ce sang. On établit pour soi-même une échelle approximative, que l'on note par un nombre déterminé de croix par exemple, correspondant à un nombre donné le trypanosome dans un champ du microscope (1). Ce procédé ne peut convenir qu'à condition que toutes les appréciations soient faites par un même observateur, et qu'il tienne compte de la densité globulaire des champs considérés. Avec un peu d'habitude on arrive parfaitement à une exactitude suffisante dans la comparaison de l'infec-

(1) Ce nombre ne peut être que très approximatif, d'une part parce que les différents champs n'accusent pas la même densité parasitaire ; de plus dans un même champ la visibilité n'est pas régulière ; d'autre part, les trypanosomes se déplaçant dans la préparation soit par leurs propres moyens, soit entraînés par des courants, leur nombre varie au fur et à mesure qu'on les compte.

tion dans plusieurs sangs ou dans un même sang à différents instants (1).

3° Etude morphologique des Trypanosomes

Pour le sujet qui nous occupe, il nous suffisait de constater l'existence et la proportion des individus privés de leur corps parabasal. Pour cela le résultat le plus rapide et le plus sûr était obtenu par la technique suivante :

Etalement. — Une goutte de sang, prélevée à l'oreille du cobaye ou à la queue de la souris ou du rat infectés, est étalée à l'aide d'une lamelle sur une lame propre et non rayée (d'après les conseils de Langeron, 1925). Le frottis doit être plus ou moins mince selon que le sang frais s'est montré plus ou moins riche en parasites.

Le frottis, séché et étiqueté (par gravure au crayon dans l'épaisseur du sang) au numéro d'ordre de l'hôte, aux initiales du virus, à la date et, au besoin, à l'heure de son exécution, a été le plus tôt possible, soumis aux opérations suivantes :

Fixation et coloration. — Ces deux temps ont été réalisés par la méthode panoptique (Langeron 1925) c'est-à-dire par :

fixation de trois minutes au liquide de May-Grundwald (10 à 15 gouttes),

---

(1) Nous n'ignorons pas qu'il existe des méthodes pour apporter à cette numération un peu plus d'exactitude (établissement, d'après un frottis coloré, du rapport $\frac{\text{trypanosomes}}{\text{globules}}$ puis mesure hématimétrique). Nous avons estimé que, pour les recherches qui nous occupent, le temps exigé par une telle méthode n'était pas en rapport avec l'augmentation de garanties qu'elle aurait pu apporter à nos conclusions.

addition d'un nombre de gouttes d'eau distillée neutre égal à celui des gouttes du premier réactif (temps : 1 min.),

rejet du liquide, sans lavage, et remplacement par un mélange de 2 cc. d'eau distillée bouillie de pH : 7,5 environ et de 3 gouttes de colorant de Giemsa R (1). Ce dernier temps varie de 20 à 40 minutes suivant la température.

Après lavage à l'eau ordinaire les frottis étaient séchés au papier Joseph puis examinés au microscope.

En cas de surcoloration nous avons différencié nos préparations par l'acide borique à 1 %. Ce réactif, employé rapidement, permet en outre de rendre leur coloration normale à des frottis colorés trop longtemps après leur étalement et devenus basiques.

Examen. — Le système optique employé pour l'étude des frottis se composait d'un objectif homogène à immersion (à l'huile de cèdre) de Zeiss (1,5 mm., apert 1,30), d'un oculaire compensateur n° 6, d'un condensateur de lumière, système Abbe. Parfois, pour confirmer un détail de structure trop petit, nous avons employé un oculaire compensateur n° 18.

Pour établir le pourcentage des trypanosomes privés de corps parabasaux, nous déplacions la préparation sous le champ du microscope, à l'aide d'un chariot à deux mouvements rectangulaires, de façon à ne jamais passer deux fois sur la même place. Nous comptions, au fur et à mesure qu'ils s'offraient à nos regards, les

(1) Les réactifs colorants étaient de la marque R.A.L. Le pH optimum de l'eau distillée était obtenu, après ébullition, par addition d'une solution de carbonate de lithine en présence de quelques gouttes d'une solution de Rouge neutre, jusqu'à virage au jaune.

parasites qui défilaient, et notions au passage ceux qui se montraient dépourvus du corpuscule chromophile qui nous intéresse. Celui-ci étant généralement nettement coloré et suffisamment volumineux, les individus qui en manquent sautent aux yeux la plupart du temps. Cependant nous avouons avoir rencontré des cas où la discrimination était autrement délicate. En effet au moment même où s'exercent les influences qui déterminent la disparition du corps parabasal, son atrophie peut être en voie d'achèvement et le rendre douteux ou très difficile à voir. C'est par manœuvre délicate de la vis micrométrique, par l'identification du grain basal vrai, par repérage de la vacuole et de la racine du flagelle que l'on arrive à distinguer le corps parabasal du blépharoplaste et des autres granulations chromophiles qui peuvent venir encombrer la partie postérieure du parasite et prêter à confusion.

Nous relevions à chaque centaine la proportion d'individus aparabasaux et, quand nous jugions la numération suffisante, nous faisions la moyenne. Nous nous sommes généralement arrêtés à 800 ou 1.000 trypanosomes. Dans certains cas où le pourcentage était faible ou irrégulier nous allions jusqu'à 1.500, ainsi que quand la discrimination des individus atypiques était aléatoire. Au contraire nous nous sommes contentés de 500 quand le pourcentage était moyen et régulier et la recherche facile, ou quand les frottis étudiés ne présentaient que très peu de trypanosomes.

Nous croyons ainsi nous être entourés de toutes les garanties nécessitées par la nature de cette recherche.

Il est intéressant de noter que l'insuffisance de coloration n'est pas un obstacle à une numération correcte : en effet les corps parabasaux sont, ainsi que les

noyaux, avides de colorants et sont visibles après quelques minutes de traitement au mélange de Giemsa.

De même dans les frottis exécutés avec le sang d'animaux mourants ou morts, ou au début d'une crise trypanolytique thérapeutique ou spontanée, on peut faire une numération exacte à condition de ne considérer que les parasites non encore atteints par l'autodigestion, quoique déformés et hyalins.

4° Interventions chimiothérapiques

Elles étaient de deux ordres, indépendants ou combinés, selon les besoins de la démonstration.

La première catégorie comportait des matières colorantes réputées capables de provoquer la disparition du corps parabasal des trypanosomes, quand on les met à leur contact, par l'entremise de l'animal hôte.

La seconde catégorie ne comprenait, dans nos essais, que des composés arsenicaux organiques, considérés comme simples médicaments, dont la variation d'effet, après action des corps de la première catégorie, pourrait éclairer la question de l'intervention du corps parabasal dans le traitement des trypanosomes.

A) *Colorants agissant sur le corps parabasal.* — Ils appartiennent à diverses familles chimiques dont nous parlerons plus loin. Nous avons employé surtout :

1° La gonacrine ,colorant acridinique (identique à la trypaflavine des allemands). Origine : maison Poulenc;

2° L'acridine orange N O. Origine : I. G. Farbenindustrie. Actiengesellschaft. Werke : Hœchst a. M. ;

3° L'akridingelb. Origine : laboratoire de Laveran ;

4° La pyronine, colorant xanthénique. Origine : fabrication Grülber (Leipzig).

Ces produits étaient mis en solution dans l'eau distillée, au titre nécessité par le genre d'expérience, l'animal de laboratoire utilisé. Ce titre était généralement calculé pour que la dose utile soit comprise entre 1 et 5 cc. pour les rats, 0,5 à 3 cc. pour les souris.

Ces solutions étaient introduites en injections sous-cutanées, à l'aide d'une seringue de Prawaz.

L'action locale de ces produits consiste dans l'apparition d'une petite escharre au point d'injection. L'escharre devenant appréciable dès la deuxième piqûre, nous avons, quand un même animal devait subir un traitement répété, pratiqué l'injection sous-cutanée en des points variés : région ombilicale, inguinale, cervicale, lombaire.

Il est évident que la dose du produit qui agit effectivement sur le trypanosome ne peut être que très grossièrement appréciée. Une pesée au centigramme de la poudre à dissoudre et une mesure au quart de centimètre cube de l'eau employée sont très suffisantes en regard des autres causes d'erreur : d'une part la graduation de la seringue (ce qui est encore négligeable); d'autre part la quantité de liquide qui fuse, malgré toutes les précautions, du pertuis de la piqûre, pendant et après l'injection ; enfin la notable proportion du colorant qui est fixée immédiatement par les tissus environnants et qui n'est que très lentement (plusieurs semaines) restituée à la circulation, si elle n'est pas détruite sur place (1).

Les mêmes causes d'erreur intervenant dans toutes les expériences avec le même coefficient, la connais-

(1) Une certaine quantité du produit est rapidement éliminée par l'urine (ainsi qu'en témoigne la coloration de celle-ci) et n'est donc pas absorbée par les trypanosomes.

sance de la dose administrée n'a pas la valeur absolue d'un titrage chimique, mais celle toute relative d'un élément de comparaison entre des expériences analogues.

B) *Médicaments arsenicaux.* — Nous avons employé :

1° L'atoxyl, ou anilarsinate de soude, reçu sous le nom de Trypoxyl. Origine : maison Poulenc ;

2° La tryparsamide, ou sel de sodium de l'acide N-phényl-glycinamide-p-arsinique. Origine : Institut Rockefeller.

Nous avons choisi ces deux corps parce qu'ils sont plus faciles à se procurer, parce qu'ils ont déjà donné lieu à de nombreuses tentatives thérapeutiques et que leur action et leur efficacité sont bien déterminées.

Leur application donne lieu aux mêmes considérations que les précédents, sauf toutefois qu'ils ne provoquent pas d'escharres. Il sera bon cependant de varier les points d'inoculation.

Leur plus grande solubilité explique une fixation moins énergique et moins prolongée dans les tissus que pour les colorants, et l'on peut considérer leur action comme rapidement intégrale.

CHAPITRE III

Étude expérimentale de l'influence du corps parabasal sur l'action des médicaments.

Voici la marche suivie dans cette étude :

A. — *Exposition des observations*

1) Déterminer dans quelles conditions et entre quelles limites peut varier spontanément le nombre des trypanosomes aparabasaux dans les souches normales. Représenter la marche de l'infection par une telle souche.

2) Apprécier l'action des médicaments arsenicaux sur les souches normales.

3) Provoquer, par l'action des corps colorants dont nous avons parlé plus haut, la disparition plus ou moins complète des corps parabasaux chez les trypanosomes d'une souche normale.

4) Traiter par les médicaments arsenicaux les souches ainsi modifiées.

5) Faire agir ces médicaments sur une souche devenue naturellement aparabasale (souche de WENYON).

B. — *Interprétation des résultats*

Comparer les effets des médicaments a) sur les sou-

ches normales, b) sur les souches rendues artificielle ment aparabasales, c) sur la souche de WENYON devenue naturellement aparabasale.

A. — *EXPOSITION DES OBSERVATIONS*

1° Le pourcentage des trypanosomes aparabasaux dans les souches normales :

Ce pourcentage varie avec l'espèce, la souche, l'hôte, le moment de l'infection. LAVIER (1927 a et 1928 d) avait déjà observé des pourcentages oscillant de 0 à 10 % tant dans les souches originales que dans celles conservées longtemps dans les laboratoires européens. Nous avons trouvé des résultats compris dans ces limites.

Pour le *Trypanosoma evansi* nous avons compté, chez les souris, 1 à 2 % d'individus aparabasaux.

Chez le rat : 0 % à 1,4 %. (En effet, un rat n'en renfermait pas du tout). LAVIER en avait remarqué dans la même souche 0,4 % sur souris (1928 d).

Pour le *Tr. brucei*, un rat en a montré 4 sur 500, soit 0,8 %, un autre 6 pour 1.000. Nous n'avons pas rencontré là les proportions observées par LAVIER (1927 a) dans les souches d'isolement récent, proportions allant de 1 à 9,4 %. La domestication des souches aurait-elle une influence sur la fréquence de cette anomalie morphologique ?

Pour *Tr. equiperdum* les chiffres varient de 2,2 à 7,4 % chez la souris, de 1,3 à 3,8 % chez le cobaye, se maintiennent autour de 3 à 3,5 % pour le rat. LAVIER en avait noté 2,6 %.

Ces pourcentages ne concernent qu'une vingtaine

d'animaux et les écarts qu'il y a d'un hôte à l'autre, même pour une même espèce d'hôtes et une même souche, permettent d'envisager que des pourcentages plus élevés puissent être rencontrés. Il y a là soit une disposition fortuite de l'hôte qui reste à déterminer, soit une circonstance de l'inoculation que nous avons tenté d'éclaircir.

Seuls ou associés ces deux facteurs peuvent être le point de départ d'une souche telle que celle de WENYON.

Pour le *Tr. equiperdum*, dont les écarts de pourcentages sont plus grands, et pour lequel nous avons recueilli le plus de matériaux, nous avons pu vérifier un fait qu'avait pressenti LAVIER au cours de nombreuses observations : *l'approche de la mort de l'hôte favorise l'apparition des trypanosomes aparabasaux.*

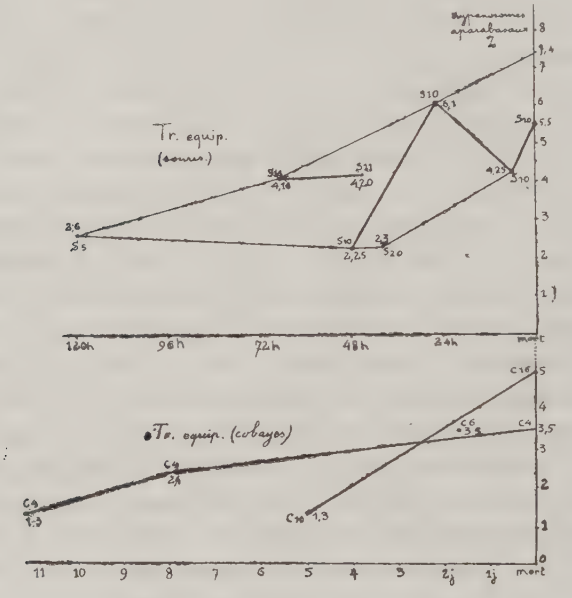
Le graphique suivant rend bien compte de ce fait. Nous avons porté en abcisses combien de jours avant la mort avait été fait chaque frottis étudié, et en ordonnées le pourcentage observé. Si le tracé est un peu irrégulier pour la souris n° 10 (S 10) l'aire enveloppant tous les résultats est éloquemment ascendante (fig. II).

Pour les cobayes dont l'infection est plus longue nous avons dû faire un graphique distinct à abcisses plus courtes. Le résultat est aussi démonstratif.

On peut concevoir que, dans une série d'inoculations, si l'on injecte à chaque souris le sang de la souris précédente prélevé au moment de la mort, il y a une tendance à faire monter de souris en souris le pourcentage des parsaites aparabasaux, ce qui aiderait à expliquer l'apparition de souches complètement aparabasales, comme celle de *Tr. equinum* ou celle de *Tr. evansi* souche WENYON.

Mais en général intervient le phénomène antagoniste

déjà observé et qui s'est manifesté au cours de nos travaux, à savoir que le pourcentage des individus aparabasaux tombe à chaque subinoculation.



(FIG. II)

C'est l'équilibre entre ces deux phénomènes qui maintient, dans la nature, ou dans les laboratoires, un pourcentage moyen peu élevé d'individus incomplets dans les souches au cours de leur transmission.

Il semble donc que, chez un hôte neuf, une race de trypanosomes tende à se développer normalement, c'est-à-dire que les phénomènes de division soient relativement synchroniques pour tous les organes du para-

site, tandis que chez un hôte voisin de la mort, dont le sang est chargé de toxines, le trypanosome malade ou, bien plutôt, excité dans ses tendances à la division, voie l'anarchie apparaître et favoriser la naissance de monstres sans noyau ou sans corps parabasal.

De ceci il résulte que dans la comparaison des pourcentages au cours de notre travail nous devrons tenir compte de la part de spontanéité qui se rapportera aux petites variations.

2° Marche de l'infection :

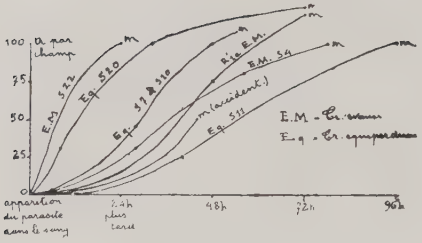
Voyons maintenant quelle est la marche de l'infection livrée à elle-même. Pour quelle que souche que ce soit, la durée de l'incubation est fonction du nombre des parasites introduits lors de l'inoculation (Kolmer et Schamberg, 1917). Elle n'intervient donc pas dans l'appréciation de la virulence des souches et de l'évolution de l'infection.

Entre la date de l'apparition des trypanosomes dans le sang périphérique de l'hôte et la mort de celui-ci il s'écoule un temps variant de 2 à 7 jours pour la souris et le rat. La progression du nombre des parasites dans le sang est continue jusqu'à la mort, du moins pour ces deux espèces d'hôtes (1). Cette progression n'est pas régulière et suit une courbe dont voici quelques exemples, dans la fig. III.

Les chiffres portés en ordonnées représentent la densité parasitaire évaluée grossièrement comme il a été dit au chapitre II. La lettre *m* représente la mort.

---

(1) Pour le cobaye il y a des crises trypanolytiques. Chez la souris nous en avons observé une pour S 5 avec TR. EQUIPERDUM.



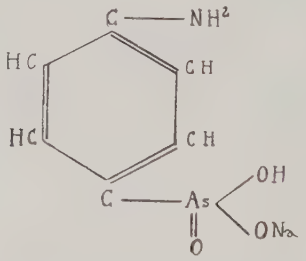
(FIG. III)

Nous pouvons maintenant apprécier l'action des médicaments sur la marche de l'infection.

3° Action des médicaments arsenicaux sur les souches normales :

Comme arsenicaux nous avons employé surtout l'atoxyl et, dans certaines expériences, la tryparsamide.

L'atoxyl est l'anilarsinate de soude. Sa formule est :

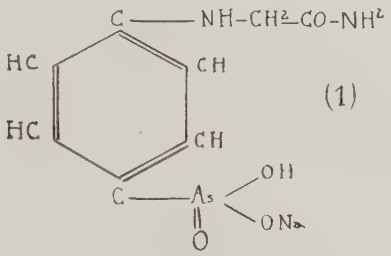


Ce corps renferme 37,69 % d'arsenic.

C'est une poudre blanche, cristalline, facilement soluble dans l'eau.

Ses solutions doivent être protégées de l'action solaire directe sous peine de devenir toxiques, par modification chimique.

La tryparsamide, ou sel sodique de l'acide N-phényl glycinamide-p-arsinique a pour formule :



(1)

et cristallise avec une demi-molécule d'eau.

Ce composé, desséché, contient de 25,1 à 25,5% d'arsenic.

Aspect analogue à celui du précédent, solubilité dans l'eau encore supérieure. Mêmes précautions à prendre pour la conservation des solutions.

Sous l'action de l'atoxyl nous obtenons, après un temps variable, une disparition partielle ou totale des trypanosomes du sang périphérique. Nous n'avons pas atteint, au cours de nos expériences, de guérison définitive de l'hôte (2). Mais l'absence de parasites peut

---

(1) On voit que les formules ne diffèrent que par la chaîne azotée, plus longue pour la tryparsamide que pour l'atoxyl. D'après les données actuelles de la pharmacodynamie c'est là la cause de la moins grande toxicité du premier corps par rapport au dernier.

(2) Nous nous sommes basés pour le choix des doses à employer, sur les données de FOURNEAU, TRÉFOUEL, de LESTRANGE TRÉVISE (1926) qui préconisent comme dose curative une trentaine de milligrammes d'atoxyl pour le rat. Cependant cette dose ayant tué un rat et ayant provoqué chez d'autres des accidents de paralysie et de cécité, nous n'avons

persister 8 à 10 jours. En cas de rechute un nouveau traitement nous donnait, à dose égale, un succès moins net, et, de rechute en rechute la résistance du trypanosome à l'atoxyl était rapidement acquise.

L'activité de l'atoxyl sur chaque souche de trypanosome peut être appréciée par le temps que met le parasite à disparaître de la circulation. Les courbes de la fig. IV expriment bien la résistance relative des différentes souches.

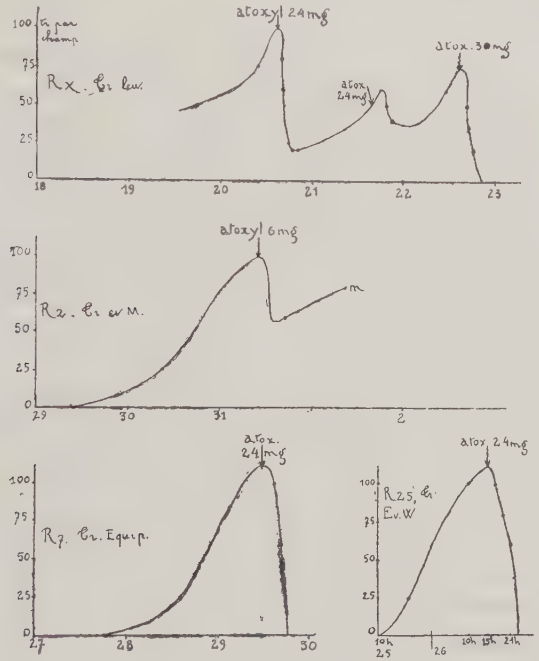
La première se rapporte au *Tr. lewisi* (rat blanc spontanément infecté). La souche ne comportait aucun individu incomplet. Le corps parabasal était, chez tous, volumineux et bien colorable. L'atoxyl, injecté à la dose de 24 mg., toucha rapidement un certain nombre de parasites, d'où chute verticale de la courbe, mais quelques heures plus tard le reste de l'atoxyl sembla ne plus agir : le nombre des parasites se stabilisa puis reprit son ascension normale. Dès le lendemain, une seconde intervention médicamenteuse, à la même dose, n'eut qu'un effet tardif et peu marqué. Enfin une troisième dose de 30 mg. eut, en 4 à 6 heures, raison de l'infection : huit jours plus tard les parasites n'avaient pas reparu.

Donc, pour une souche dont les corps parabasaux sont tous présents et volumineux, il faut agir avec de hautes doses d'atoxyl ; si l'effet est lent à se manifester il n'en est pas moins sûr ; l'hôte supporte des doses d'atoxyl qui dépassent largement la dose toxique pour l'animal sain.

---

pas dépassé 24 mg. pour commencer. Notons qu'un rat a résisté à l'injection de 78 mg. d'atoxyl en trois jours, à raison de 24+24+30 mg. MAYER et ZEISS (1920) signalent, à propos du « Bayer 205 », que les doses voisines de la dose toxique agissent moins bien que les doses moins fortes.

La seconde courbe rend compte d'une expérience sur le rat n° 2, porteur de *Tr. evansi*. Il se trouve que chez



(FIG. IV)

Axe horizontal : axe des temps. (Les nombres représentent les quantièmes du mois).

Axe vertical : axe des densités parasitaires. (Les nombres représentent les quantités approximatives de trypanosomes par champ).

Les points qui jalonnent les courbes représentent les examens de sang frais qui ont permis de les établir.

Les flèches représentent les injections médicamenteuses.

ce rat aucun trypanosome aparabasal n'a pu être relevé sur 1.000 comptés (contrairement à la même souche chez d'autres animaux). Mais les corps parabasaux

étaient notablement plus petits que ceux du *Tr. lewisi*. Certains étaient infimes.

Le traitement appliqué à ce rat était inférieur à celui considéré comme curatif (6 mg. au lieu de 30 mg.). Mais d'autres expériences (R 5 E M) permettaient d'espérer une disparition, si fugitive soit-elle, du parasite. Au contraire nous constatons une action traînante et non durable ; faute d'une confirmation du traitement la mort s'en suit (m). En résumé les courbes relatives à R 24 et à R 2 sont très comparables, et si l'on tient compte de la différence des doses employées on peut admettre que le trypanosome de R 2 était légèrement plus sensible.

La troisième courbe représente l'expérience relative au rat n° 7 infecté par *Tr. equiperdum*. Souche comportant 2 à 4 % d'individus aparabasaux. Pour les autres, corps parabasal relativement petit, souvent infime.

Traité par l'atoxyl à la même dose que R 24 et au même moment de l'infection, R 7 est débarrassé de ses trypanosomes en 9 heures et pour plus de huit jours. Donc efficacité rapidement manifestée, et prolongée.

Nous n'interpréterons ces différences d'action qu'en comparaison avec les faits exposés dans les paragraphes suivants (1).

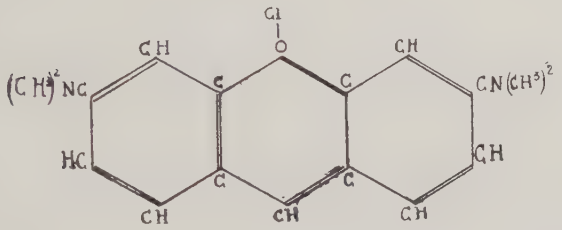
4° Action de la pyronine et des corps colorants de la série des acridines :

Rappelons d'abord ce que sont ces corps.

---

(1) La quatrième courbe se rapporte à une expérience relative à Tr. evansi de Wenyon. Il en sera parlé en son temps. (v. p. 78).

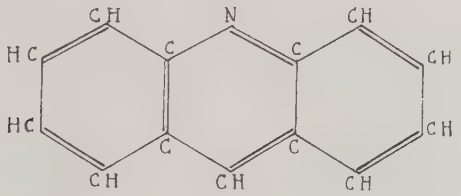
La Pyronine appartient au groupe des colorants xanthéniques. Elle a pour formule :



et dérive de l'orthodioxydiphénylméthane.

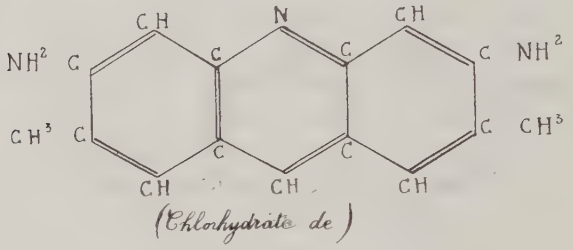
C'est un corps amorphe, couleur lie de vin, donnant avec l'eau une solution rouge douée d'une fluorescence jaune.

Si, au lieu de partir de l'orthodioxydiphénylméthane qui est à l'origine de la préparation des colorants de la série de la pyronine, on part de l'orthodiaminodiphénylméthane on obtient des colorants dits de la série des acridines, dont la formule ressemble à la précédente mais dont l'oxygène est remplacé par un azote. Voici la formule de l'acridine elle-même :



Les dérivés différemment substitués de ces corps sont

des colorants jaunes de nuances différentes, tels que le jaune d'acridine de formule :



Nous avons surtout employé le corps édité par la maison Poulenc sous le nom déposé de *Gonacrine*, qui correspond à la trypaflavine des Allemands, et que les auteurs nomment soit chlorométhylate de diaminoacridine soit méthochlorure de diaminoacridine, soit chlorhydrate d'aminométhyl acridine.

Nous avons essayé l'Acridine orange N O et l'akridingelb, utilisé antérieurement par Laveran, dont les formules n'ont pas été publiées et dont nous n'avons pu déterminer la parenté exacte avec le précédent.

Action de la Pyronine. — Ce corps (ou un de ses homologues proches) avait déjà été employé avec succès, concurremment avec l'oxazine, par Werbitzki, et c'est à cette occasion que fut découvert le phénomène qui nous occupe.

L'auteur considère comme dose maxima celle de 6 mg pour une souris de 20 gr. et, l'appliquant à un animal dont le sang était riche en *Tr. brucei* var. *ferox*, obtient dès le lendemain une souche contenant 40 à 60 % de trypanosomes aparabasaux. Nous n'avons pas

obtenu de résultats comparables ; voici le schéma d'une de nos expériences, faite avec *Tr. evansi* :

S 25 — 1 % tr. aparab. —> S 26.
S 26 — 0,5 % + 6 mg. de pyronine —> 0,5 % —> S 27.
S 27 — 0,2 % + 6 mg. p. —> 0,5 % —> R 11.
R 11 — 2,7 + 45 mg. p. —> 3,2 % + 75 mg. p. —> R 14.
R 14 — 10 % + 75 mg. p. —> 16,8 %.

Déjà, chez les deux souris traitées nous n'obtenons aucune augmentation du nombre des individus aparabasaux. Chez le rat n° 11, nous ne sortons pas du pourcentage normal des souches non traitées, avec ses variations individuelles. Ce n'est que pour R 14 que nous parvenons à une augmentation sensible et imputable au médicament. Nous sommes loin des résultats obtenus par Werbitzki (1). Il faudrait soit reprendre pas à pas les expériences de cet auteur, pour les vérifier, soit s'assurer que la pyronine qu'il a employée et celle que nous avons pu nous procurer sont bien identiques, ou établir s'il s'agit de deux homologues très voisins (2).

Un point à signaler c'est que pour le R 14 la résistance à la pyronine était déjà obtenue. La résistance relative (3) du corps parabasal à la destruction par un

(1) LAVIER, au cours de recherches concernant la résistance aux médicaments, recherches faites en Afrique sur différents trypanosomes cultivés sur cobaye, n'avait obtenu aucun résultat avec la pyronine, quant à l'augmentation du nombre des parasites aparabasaux.

(2) Nous verrons en effet plus loin combien peut différer l'action de deux corps de la même famille chimique, deux jaunes d'acridine, par exemple.

(3) Quand nous parlons d'une « résistance relative du corps parabasal », nous l'entendons pour l'ensemble de la souche : nous admettons qu'elle est totale pour un nombre « relativement plus ou moins grand » d'individus de cette souche.

médicament colorant serait-elle un corollaire de la résistance de tout le trypanosome au médicament ? C'est ce que nous étudierons à la fin de ce chapitre.

Action de l'acridine orange N O. — Nous avons expérimenté avec ce produit sur le *Tr. evansi*, à travers 11 animaux, ce qui nous a permis quelques observations intéressantes.

Voici l'enchaînement des expériences représenté par le graphique ci-contre. La courbe supérieure figure les variations dans le pourcentage des trypanosomes aparabasaux, à différents moments, chez différents animaux. Nous y avons noté en pointillé la variation approximative pour les périodes où la rareté du parasite dans l'hôte ne permettait pas de faire commodément une numération.

La courbe inférieure exprime les variations de la densité parasitaire et leur relation avec l'application d'un traitement à l'acridine orange N O.

Nous manquions, pour l'acridine orange N O, de données posologiques. Nous avions trouvé pour la trypaflavine, acridine très voisine, les indications suivantes :

dans van Saceghem (1914) 30 mg. par kg. de rat, soit 6 mg. pour un rat ordinaire de 200 gr.

dans Berger (1926) dose curative : 2,5 mg. pour une souris (1) ; dose limite : 5 mg. pour une souris : dose mortelle : 10 mg. pour une souris.

Ainsi qu'il est rapporté sur le graphique, nous avons impunément injecté au rat des doses de 33 mg. d'acri-

(1) Ces doses sont comprises pour un traitement per os, ce qui diminue généralement la toxicité et l'activité du produit.

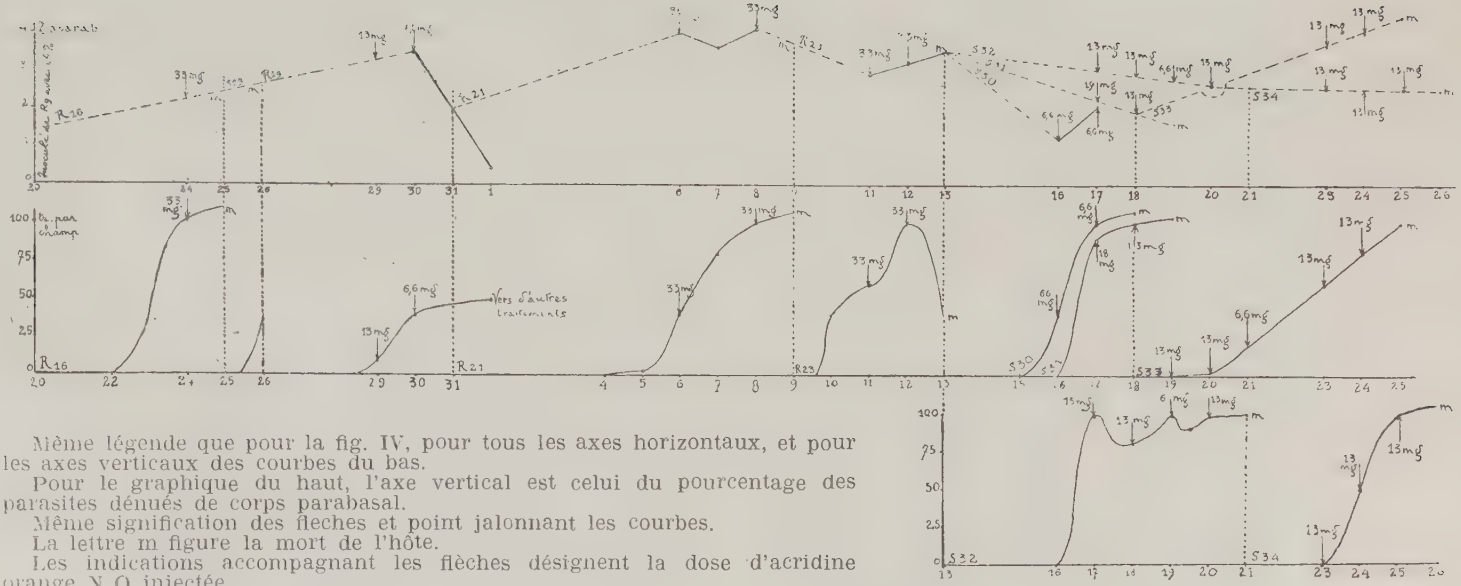


FIG. V

Même légende que pour la fig. IV, pour tous les axes horizontaux, et pour les axes verticaux des courbes du bas.

Pour le graphique du haut, l'axe vertical est celui du pourcentage des parasites dénués de corps parabasal.

Même signification des flèches et point jalonnant les courbes.

La lettre m figure la mort de l'hôte.

Les indications accompagnant les flèches désignent la dose d'acridine orange N O injectée.

dine orange N O (R 16, R 21, R 23) et même renouvelé cette dose le lendemain ou le surlendemain (R 23, R 21). Aux souris nous avons injecté plus que la dose limite, et même pour l'une d'elle près de 6 fois la dose admise comme mortelle pour la trypaflavine par Berger.

Cet emploi de doses massives ne semble pas avoir influé sur la teneur de la souche en corps parabasaux. Celle-ci oscille en effet entre 1 et 4 %, ce qui ne sort pas des variations imputables aux facteurs individuels. L'acridine orange N O peut donc être considérée comme inactive, ou du moins très peu active sur le corps parabasal des trypanosomes (1). Cette distinction entre une inactivité totale et une inactivité relative sur les corps parabasaux sera établie par le traitement successif d'une longue série de souris ou de rats trypanosomiés.

Quoiqu'il en soit de cette action locale, la nocivité du colorant pour le trypanosome lui-même s'est manifestée légèrement (R 23, S 32). De fortes doses administrées à une période avancée de l'infection (R 16) semblent n'avoir pas eu d'effet. Au contraire des injections faites dès le début de l'infection (R 19 et S 33) et répétées ont nettement retardé l'évolution de la maladie.

L'efficacité relative pour R 23 témoigne de la non-acquisition de la résistance au médicament, quoique les trois rats précédents en eussent reçu ensemble 118 mg.

Nous avons essayé l'acridine orange N O sur

(1) Si l'acridine orange N O ne semble pas détruire le corps parabasal des trypanosomes, elle se fixe cependant sur lui. Nous avons observé, in vitro, la coloration élective de ce granule par le réactif en question.

Tr. Brucei, sans résultat appréciable ; voici le schéma de l'expérience :

R 2 : 0,8 % + 6 mg. Acr. or. N O —> 1,6 % + 1 mg. Acr. or. N O —> 1,5 % —> R'2.

R'2 : 0,6 % + 10 mg. Acr. or. N O —> 1,4 % + 10 mg. Acr. or. N O —> 0,7 %.

Donc pas d'influence tangible sur les variations normales du taux des tr. aparabasaux. De plus, pas d'effet thérapeutique.

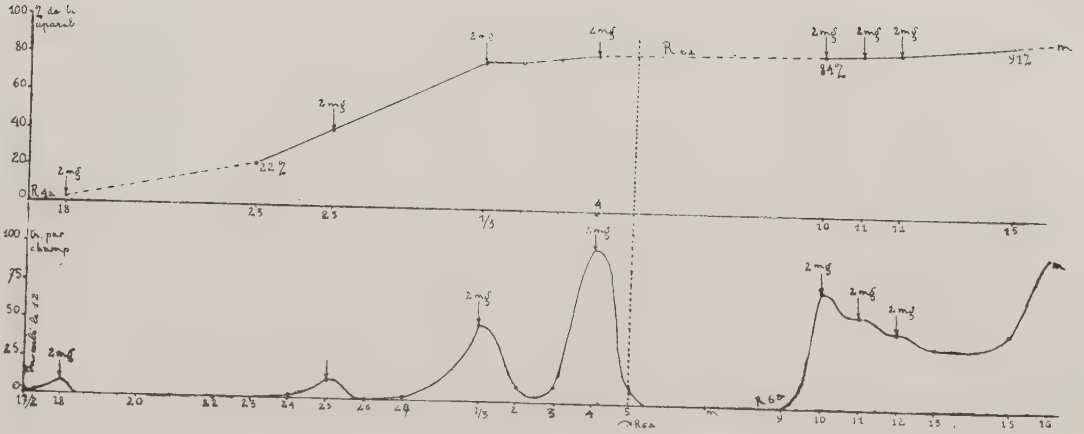
Action de la gonacrine. — Nous l'avons étudiée pour le *Tr. evansi* sur R 3 et R 5 et pour *Tr. equiperdum*, sur S 12, puis R 4 a, R 5 a, R 6 a, puis R 8 et R 18.

Cette fois, nous avons obtenu des résultats hors de proportion avec ce que nous avons observé avec l'acridine orange N O.

S 12, renfermant avant tout traitement une souche à 4 % environ d'individus aparabasaux, voit ce nombre passer à 27 % sous l'influence de 0,1 mg. de gonacrine, puis à 55 % avec une seconde injection identique. Naturellement, à si faible dose, aucune action thérapeutique n'apparaît.

Sur le rat nous avons fait agir des doses successives de 2 mg., soit doubles de celle employée pour un même poids de souris. Voici la graphique des résultats obtenus, en haut, quant à l'influence sur les corps parabasaux, en bas, au point de vue thérapeutique (fig. VI).

Ici nous avons une activité thérapeutique manifeste, surtout pour R 4 a, au début de l'infection. Les résultats sont moins bons de rechute en rechute sauf pour la dernière où il y a disparition complète du parasite. Mais deux jours plus tard, mort de l'hôte, sans doute intoxiqué par le médicament.


% de la quantité
100
80
60
40
20
0
2 mg
2 mg
2 mg
2 mg
2 mg
2 mg
2 mg
22 %
84 %
91 %
Rea
18
23
23
1/3
4
10
11
14
15
Q. par champ
100
75
50
25
0
Rend. de 12
2 mg
2 mg
2 mg
2 mg
2 mg
2 mg
17/2
18
20
22
23
24
25
26
29
1/3
2
3
4
5
Rea
7
9
10
11
12
13
15
16

(FIG. VI)

Pour R 6a la résistance apparaît déjà.

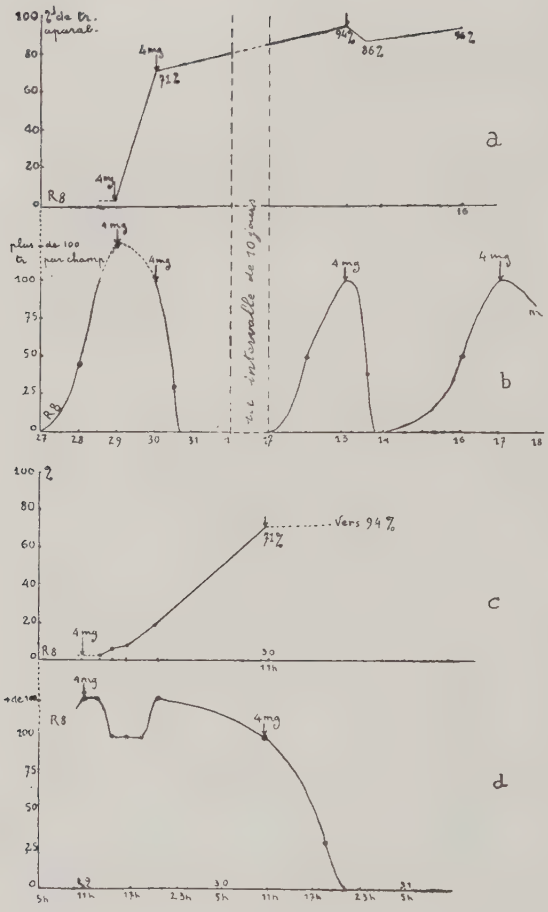
En même temps, nous assistons à une disparition rapide des corps parabasaux, pour les deux premières injections, puis beaucoup plus lentes pour la suite de l'expérience. Un rat témoin, inoculé en même temps que R 6a par le même sang, et non traité, verra son pourcentage d'individus aparabasaux tomber de 85 % à 10 %.

Le traitement de R 6a, s'il n'a que peu influencé le taux des parasites aparabasaux, n'en a donc pas moins été indispensable à son maintien.

En résumé, efficacité thérapeutique de la gonacrine, avec prompte acquisition de la résistance, action énergique sur les corps parabasaux, avec résistance relative d'un certain nombre de ceux-ci.

Ayant repris l'expérience sur le R 8 afin de saisir plus en détail les diverses phases de l'action de la gonacrine, nous avons constaté que la densité parasitaire ne fléchissait qu'avec un certain retard, puis se renforçait pour régresser enfin lentement (Fig. VII, courbe du bas).

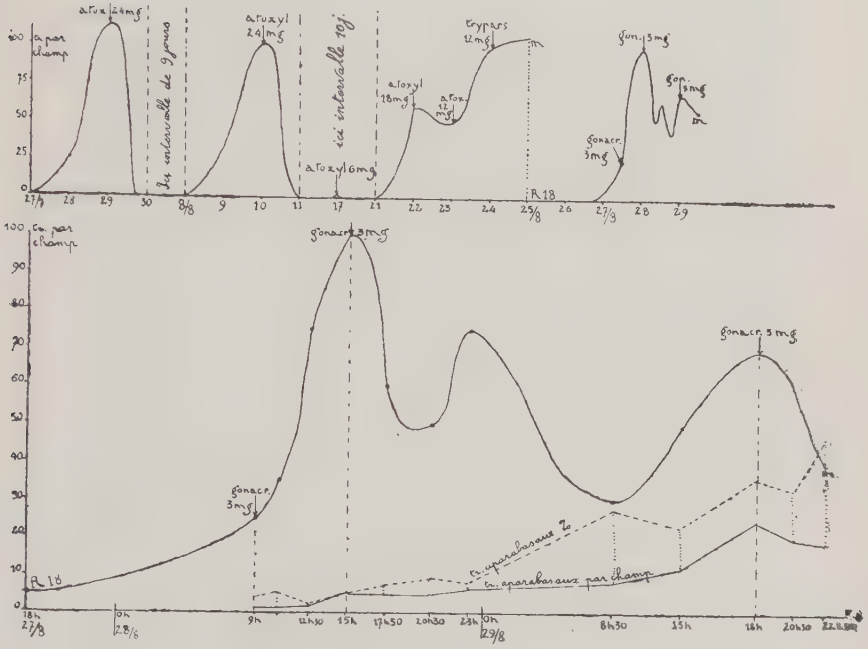
Les 8 mg. de gonacrine injectés en deux fois, en 24 h. ont libéré le sang de l'hôte de tout parasite pendant 11 jours, succès très appréciable. La première injection de 4 mg. n'a agi d'une manière sensible sur le taux des individus aparabasaux qu'au bout d'environ 7 heures, portant ensuite celui-ci de 7,5 % à 71 %. Après un premier bond vers ce pourcentage élevé, la disparition du corps parabasal ne progresse plus que lentement. A noter que la troisième injection, lors de la rechute, fait fléchir ce pourcentage (voir courbe du haut).



(FIG. VII)

Nous avons voulu constater si une résistance aux arsenicaux préalablement acquise par la souche n'influait pas sur l'activité de la gonacrine à l'égard des corps parabasaux. Voici la représentation de l'expé-

rience réalisée chez le rat n° 18 ; ce rat était inoculé avec la souche de *Tr. equiperdum* rendue résistante à l'atoxyl, sur le rat 7 (V. fig. VIII, du 27/7 au 25/8).



(FIG. VIII)

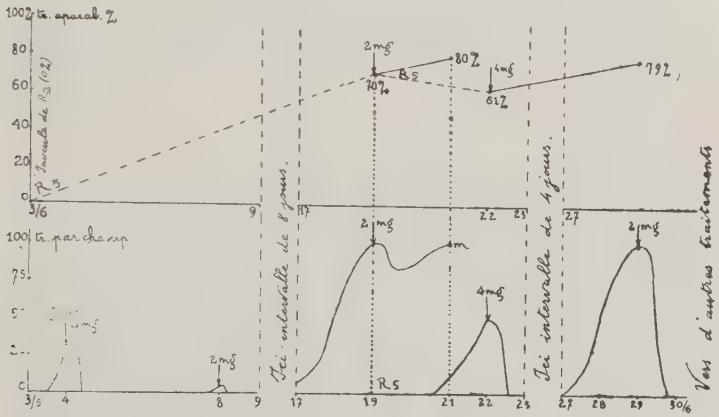
La résistance aux arsenicaux de la souche infectant R 7 se manifeste, sur la courbe, du 21 au 25/8. Le traitement par l'atoxyl n'a pas influé sur la proportion des tr. aparabasaux : le 29/7 elle était de 3 % environ, le 23/8 elle était de 2,25 %. Cependant la résistance s'est établie en même temps à l'égard de la gonacrine : alors que pour R 4 a (v. fig. VI) une dose de 2 mg. s'était montrée efficace le 18/2 et une autre active le 25,

ici nous constatons que chez R 18 (héritant de la souche arsenorésistante de R 7) une dose de 3 mg. injectée le 28/8 à 9 heures n'a pas empêché la progression normale de l'infection ; une seconde puis une troisième dose de 3 mg. de gonacrine n'ont pas privé de parasites la circulation périphérique du rat et n'ont pas empêché la mort. Ceci est conforme aux expériences de COLLIER (1924). Mais nous devons souligner que, même en tenant compte de la mort précoce de l'hôte, les corps parabasaux ont manifesté une certaine résistance à l'action dissolvante de la gonacrine (1) : tandis que chez le rat neuf R 8 porteur d'une souche non traitée nous observons, sous l'action de 4 mg. de gonacrine, une destruction, en 24 heures, de 71 % des corps parabasaux, nous passons, pour R 18, de 4,3 à 47 % en 37 heures, sous l'action de 6 mg. du colorant. Parallèlement à ce que nous avons noté chez R 14 avec la pyronine, la résistance relative du corps parabasal à la destruction par un médicament colorant coïncide avec la résistance de tout le trypanosome à ce médicament (et à l'atoxyl qu'il a subi précédemment).

Chez *Tr. evansi* nous avons expérimenté la gonacrine sur R 3 et R 5. Sur la fig. IX où sont consignés les résultats, on peut voir que les résultats sont du même ordre que pour *Tr. equiperdum* : même obtention rapide d'une souche riche et tr. incomplets, même

(1) Nous avons tenu, dans la fig. VIII, à faire figurer côte à côte la courbe (en pointillé) des variations dans le nombre relatif des trypanosomes aparabasaux, et celle des variations de leur nombre absolu (en trait). Cette méthode permet de serrer les faits de beaucoup plus près dans leur interprétation : on peut ainsi constater que si la première varie irrégulièrement, cela est dû aux variations de la densité parasitaire ; la seconde exprime, au contraire, que les tr. aparabasaux sont en progrès régulier, malgré les interventions médicamenteuses.

chute du pourcentage par passage du premier rat au second ; moindre difficulté à détruire les derniers corps parabasaux ; effet thérapeutique d'autant plus appréciable que l'injection est faite lorsque l'infection est moins avancée (v. R 3, 4/6 et 8/6) apparition moins nette de la résistance, mais sans qu'on puisse imputer cette nuance à l'espèce de trypanosome étudiée.



(FIG. IX)

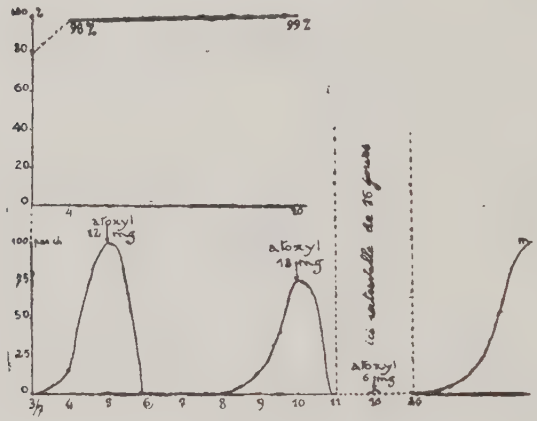
ACTION DE L'AKRIDINGELB. — L'akridingelb de LAVERAN, employé (à faible dose, il est vrai) sur Tr. evansi (R 1 a) n'a donné aucun résultat comparable à ceux obtenus par la gonacrine (1).

5° **Action des médicaments arsenicaux sur les souches préalablement traitées par les colorants :**

a) ACTION DE L'ATOXYL SUR LES SOUCHES APARABASALES. — Nous l'avons étudiée sur la souche obtenue à travers

(1) Sans doute le produit, trop vieux, n'avait plus les mêmes propriétés que lorsque l'employa LAVERAN. La présence d'un important résidu insoluble semble témoigner de cette altération.

R 3 et R 5 (*Tr. evansi*). La fig. X rend compte de la marche de l'expérience et des résultats. Entre la dernière injection de gonacrine (fig. IX, le 29/6) et la première injection d'atoxyl (fig. X, le 5/7) la destruction des corps parabasaux s'est poursuivie et le 4/5 nous en comptions 98 %. Ce pourcentage est très suffisant pour considérer



(FIG. X)

la souche comme entièrement aparabasale au point de vue de l'action des médicaments arsenicaux.

Ainsi que l'exprime la fig. X, l'atoxyl, employé le 5/7 à la dose de 12 mg. sur une souche à 98 % de tr. aparabasaux s'est montré rapidement efficace (comparer aux résultats obtenus avec R 7, fig. IV, en tenant compte de la différence de dose employée). Les rechutes se succèdent normalement, avec efficacité aussi nette pour la 3e injection que pour la première : disparition de 10 jours pour une injection de 6 mg. seulement d'atoxyl

(il est vrai que le traitement est appliqué dès l'apparition de la rechute). Pour R 7 dans des conditions analogues (v. fig. VIII) l'injection du 17/7 n'avait étouffé que pour 4 jours une rechute naissante, et cette ébauche de résistance s'était précisée les jours suivants.

Alors qu'une souche incomplètement aparabasale, livrée à elle-même, régresse assez vite vers le type normal, nous observons sur R 5 que, sous l'influence de l'atoyxl, le taux élevé se conserve tel d'une rechute à l'autre.

b) Action de la tryparsamide sur une souche devenue partiellement aparabasale sous l'action de la pyronine. — Nous l'avons observée sur *Tr. evansi* traité par la pyronine à travers S 26, S 27, R 11, R 14, (v. p. 65).

R 14 recevant 12 mg. de tryparsamide le 25/8 et autant le lendemain, a encore des trypanosomes dans le sang le 27 et n'en est débarassé que le 28 au soir. Donc action lente mais manifeste.

Le 30, retour offensif que n'arrête pas une troisième injection, le 1/9 le rat meurt, il y a donc apparition rapide de la résistance à la tryparsamide.

La souche renfermait, le 25/8, 16,8 % de trypanosomes aparabasaux et, à la suite de la 1re injection, ce taux avait fléchi à 11 %.

c) Action de la tryparsamide sur une souche ayant subi l'action de l'acridine orange N O mais restée normale quant au pourcentage des individus aparabasaux. — Cette action a été étudiée sur R 19 avec *Tr. evansi*. La souche, ayant subi l'action de 3 injections totalisant 52 mg. d'acridine orange N O (v. fig. V), reçoit une dose de tryparsamide de 10 mg. L'effet thérapeutique,

tout à fait inapparent après 6 heures (la progression parasitaire se poursuit même), ne se manifeste que très lentement. Une seconde injection de 12 mg. le surlendemain, puis une troisième et une quatrième sont incapables de faire disparaître complètement les trypanosomes de la circulation périphérique. Au contraire la résistance apparait et, malgré une dernière injection, le rat meurt en pleine infection.

6° Action des médicaments sur la souche de Tr. evansi de Wenyon :

a) Action de l'atoxyl. — Chez une souris, S 24, traitée par 3 mg. d'atoxyl la densité parasitaire cesse de progresser pendant 24 heures puis reprend son ascension.

Chez R 4 30 mg. (c'est-à-dire même dose à poids égal) suffisent non seulement à chasser le trypanosome en moins de 24 heures mais à déterminer la mort de l'hôte en 3 jours.

Chez R 25, 24 mg. d'atoxyl amènent la disparition du parasite en moins de 20 heures (voir fig. IV) et pour plus de 15 jours. La disparition est progressive.

b) Action de la tryparsamide. — Essayée sur R 22 elle supprima le trypanosome de la circulation périphérique pour près d'un mois.

c) Action de la gonacrine. — Le rat R 1 traité par 4 mg. de gonacrine alors que son sang comptait 30 trypanosomes par champ, en fut débarassé pour deux jours. Une semaine plus tard, l'infection étant maxima, un traitement identique eut le même effet, la guérison ne fut pas atteinte mais l'action thérapeutique était nette.

B. — *INTERPRETATION DES OBSERVATIONS*

1° Valeur biologique du corps parabasal :

Le trypanosome peut se passer de son corps parabasal : outre que des souches (*Tr. equinum*, *Tr. evansi* de WENYON) en sont naturellement entièrement dépourvues, les souches normales en renferment une proportion appréciable. Un trypanosome aparabasal peut non seulement subsister mais se multiplier, comme en témoignent les formes de division d'individus aparabasaux, observées dans nos frottis.

Le vieillissement d'une souche chez un hôte donné semble favoriser l'apparition des individus incomplets, soit par atrophie plus fréquente du corps parabasal, soit par tendance croissante à l'asymétrie dans la division du protozoaire.

Au contraire le repiquage d'une telle souche sur un hôte neuf fait retomber le pourcentage des trypanosomes aparabasaux.

La présence vraisemblable de toxines dans le sang des animaux fortement infectés et proches de la mort diminuerait donc la vitalité propre du corps parabasal des trypanosomes, d'où atrophie de ce corps par non-assimilation et bipartition inégale du parasite par perte de la faculté de division du corps parabasal.

2° Rôle du corps parabasal dans l'action des médicaments sur les trypanosomes :

Si le corps parabasal n'a plus d'activité biologique, et si les médicaments agissent sur les trypanosomes

aparabasaux (1), ce corps influe-t-il, cependant, sur l'attitude des trypanosomes, au cours des traitements institués contre eux ?

Au chapitre I nous avons envisagé l'hypothèse que, par sa seule présence, par ses affinités chimiques, par exemple, il puisse intervenir dans la lutte entre le parasite et les agents thérapeutiques qu'on lui oppose.

I. — Envisageons d'abord cette intervention à propos des médicaments colorants puisque l'affinité du corps parabasal pour ces médicaments est optiquement démontrée par leur fixation élective sur ces corps, *in vitro* et *in vivo* (colorations vitales).

Nos expériences nous amènent à considérer cette fixation comme un facteur important dans la lutte du trypanosome contre les médicaments colorants injectés à son hôte.

Reportons nous, par exemple, à la figure VII.

Chez R 8, riche en *Tr. equiperdum* normaux, une première injection de 4 mg. de gonacrine tue rapidement un petit nombre de parasites. Les survivants reprenant un moment leur multiplication, sont à leur tour détruits. Cette destruction est rapidement confirmée par une seconde injection.

Nous croyons pouvoir interpréter cela en admettant que le médicament, envahissant le sang, tue en quel-

(1) En témoignent les expériences sur :
Tr. equiperdum (devenu aparabasal) avec la gonacrine (R 6 a, R 8 a).
Tr. evansi (devenu aparabasal) avec la gonacrine (R 5).
» (devenu partiellement aparabasal) avec la pyronine (R 14).
» (souche de Wenyon) avec la gonacrine.
L'action trypanocide s'exerce donc sur les organes autres que le corps parabasal.

ques heures les parasites se trouvant en état d'infériorité de défense, par vieillesse ou toute autre cause. En même temps les corps parabasaux fixant en grande quantité le colorant, mettent momentanément à l'abri les trypanosomes : ils servent d' « écran », si l'on peut dire ; les parasites reprennent alors leur activité biologique, se divisent, à l'exclusion du corps parabasal, bloqué ; cette division inégale accélère la progression du nombre des trypanosomes aparabasaux, progression due surtout à l'action destructrice du colorant. Mais tout le colorant fixé par le corps parabasal n'a pas été modifié dans la réaction qui a détruit ce corps : l'excès se libère alors, et agit, soit sur le trypanosome qui le contient, soit sur les autres trypanosomes; parmi ceux-ci, les uns sont privés de corps parabasal, les autres le possèdent encore, mais saturé et incapable de les protéger. On comprend que, la première injection s'attaquant à une souche normale, les corps parabasaux fixent le médicament, en détruisant une partie, et que l'action thérapeutique soit lente. Au contraire, la seconde injection agissant sur une souche dont 71 % des individus sont privés de corps parabasaux, la gonacrine les tue rapidement et la courbe représentant la densité parasitaire fait une chute voisine de la verticale. On comprend de même que la troisième injection, touchant une souche à 94,5 % de trypanosomes aparabasaux, ait également une efficacité immédiate.

Nous avons souligné plus haut l'existence de variations spontanées dans le taux des trypanosomes aparabasaux chez les souches non traitées ; nous croyons cependant pouvoir invoquer, à l'appui de notre point de vue, la chute de ce taux, légère et fugitive mais précoce et rapide qui suit la troisième injection (voir

courbe a). Cela confirmerait en effet que la gonacrine, détruisant plus vite les trypanosomes aparabasaux que les trypanosomes normaux, la proportion des premiers diminuerait par rapport aux seconds, d'où chute de la courbe représentative des pourcentages.

Pour les autres médicaments colorants nous n'avions pas de disparition du corps parabasal (acr. or. N O) ou elle était trop faible (pyronine) ce qui nous empêcha de saisir en détail les phrases d'un phénomène identique.

La figure VIII nous rend compte d'une action thérapeutique analogue, chez R 18, sur une souche arsenorésistante. La différence d'influence sur la disparition du corps parabasal est sans doute en relation avec la résistance tant à l'atoxyl qu'à la gonacrine. Il en est de même pour *Tr. evansi* (R 11 et R 14) devenu résistant à la pyronine. Nous verrons plus loin qu'une explication plausible cadre avec nos hypothèses.

II. — Voyons maintenant ce qui se passe avec l'atoxyl, et si nous pouvons établir que le corps parabasal intervient à son égard comme à l'égard des médicaments colorants.

Il serait intéressant, faute d'une coloration élective directe comme pour la gonacrine et la pyronine, de mettre au point une méthode microchimique capable de mettre optiquement en évidence une fixation élective des arsenicaux sur le corps parabasal des trypanosomes. En effet nous avons été frappés de la différence d'allure des trois courbes représentées par la fig. IV et qui concernent la première *Tr. lewisi*, souche à très gros corps parabasaux, tous présents, la seconde

Tr. evansi, souche à petits corps parabasaux, mais, par extraordinaire, tous présents, la troisième *Tr. equiperdum*, souche à corps parabasaux petits, souvent infimes, manquant même complètement chez 2 à 4 % d'individus.

Les courbes, et les précisions qui les accompagnent permettent de supposer que, dans le premier cas, les 24 mg. d'atoxyl, d'abord libres, font quelques ravages dans la souche, puis que l'excédent est fixé sur un organe à affinités puissantes ; la souche se régénère alors (réascension de la courbe) ; la seconde injection est immédiatement fixée, puis un excès d'atoxyl, libéré aussitôt agit à son tour. Enfin, la troisième injection, trouvant des trypanosomes à organe arsénophile saturé, agit *in toto* et débarasse définitivement le rat de ses parasites.

Pour la seconde souche, chez R 2, le résultat est du même ordre avec 6 mg. d'atoxyl ; on peut donc supposer une action plus rapide avec la dose habituelle (24 mg.). Donc efficacité plus nette mais encore freinée par un organe arsénophile.

Dans le troisième cas, fixation de l'arsenic, mais trop faible pour enrayer la disparition complète et rapide du parasite.

Enfin, pour *Tr. evansi* de Wenyon (chez R 25) nous constatons également une destruction totale et immédiate des trypanosomes, coïncidant avec une absence complète de corps parabasal.

De même avec la souche de *Tr. evansi* devenue aparabasale pour 98 % de ses individus, sous l'action de la gonacrine (v. fig. X, R 5) nous obtenons une efficacité prompte de l'atoxyl.

Cette relation entre le volume et la constance du

corps parabasal, d'une part, la rapidité d'efficacité de l'atoxyl, d'autre part, permet d'accuser le corps parabasal d'être cet organe arsenophile, ce fixateur d'atoxyl.

III. — Nous en arrivons donc à reconnaître aux médicaments des séries de la pyronine, de l'acridine, de l'oxazine, d'une part, et aux autres, tels les arsenicaux, d'autre part, une grande analogie d'action sur les trypanosomes. Dans les deux cas le médicament s'attaque à la fois au corps parabasal et aux autres organes du parasite, avec seulement une affinité beaucoup plus grande et momentanée pour ce corps, d'où le rôle de protection temporaire de celui-ci.

Il n'y aurait, pour distinguer les deux catégories de médicaments qu'une action secondaire des premiers se traduisant par la disparition du corps parabasal du trypanosome traité.

Certains faits, qui sembleraient témoigner d'une action des seconds médicaments dans le même sens, ne résistent pas à la critique : 1° cas cité par Werbitzki (v. p. 34) d'une souche devenue aparabasale sous l'action de la pyronine, puis spontanément redevenue normale, et qui, traitée par l'arsacetine, perdait à nouveau ses corps parabasaux ; 2° cas cité par Kudicke (v. p. 34) d'un mélange artificiel de souche aparabasale et de souche normale, devenant entièrement aparabasal sous l'action du trypanblen, alors que ce produit n'a aucune action analogue sur une souche normale; 3° cas observé par nous-même (v. p. 76, fig. X) d'une souche à 98 % d'individus aparabasaux et qui, au lieu de régresser vers le type normal, en l'absence

de tout traitement par la gonacrine, se complétait à 99 % sous l'action de l'atoxyl (1).

Point n'est besoin d'invoquer dans ces cas une action exceptionnelle de ces divers médicaments sur le corps parabasal. Ils ont seulement privé les hôtes de leurs parasites normaux.

Mais alors, que devient le rôle protecteur que nous avons supposé au corps parabasal ? A cela on peut répondre que, sans doute, l'action immédiate de l'agent thérapeutique atteint plus de trypanosomes aparabasaux ; mais quand le médicament répandu dans le sang est devenu rare et inefficace contre les plus résistants d'entre ceux-ci les parasites normaux subissent à leur tour l'action trypanocide des doses importantes de médicament qu'ils portent en eux, fixé sur leur corps parabasal ; lors de la rechute, seuls les trypanosomes aparabasaux survivants se multiplient et régénèrent une souche aparabasale plus complète.

Cette hypothèse d'une fixation immédiate et abondante des médicaments arsenicaux sur le corps parabasal des trypanosomes explique le fait déjà signalé par Laveran et Roudsky (1911) que les animaux trypanosomiés résistent mieux que les animaux sains à des doses élevées de médicaments. Elle explique aussi que ceux infectés par une souche normale supportent des doses plus élevées que ceux porteurs d'une souche aparabasale (comparer R 24 et R 4).

En effet, dans les deux cas, les corps parabasaux,

(1) Au contraire nous avons observé un fléchissement de 16,8 % à 11 % dans le nombre des individus aparabasaux d'une souche d'abord traitée par la pyronine puis par la tryparsamide (v. p.). La résistance aux médicaments que témoignait alors la souche nous empêche de rapprocher ce cas des précédents.

s'emparant du médicament, ne lui laissent pas le temps d'intoxiquer l'hôte par invasion brutale ; ils n'abandonnent que lentement l'excès du médicament non utilisé à la destruction du parasite ; ils jouent au profit de l'hôte le rôle d'amortisseur de choc à l'égard du médicament.

IV. — Enfin nous avons cru pouvoir coordonner quelques observations tendant à accréditer une relation possible entre le corps parabasal des trypanosomes et la résistance aux médicaments.

Nous avons constaté, au cours de nos expériences, que, selon les médicaments colorants étudiés et les doses employées, l'action sur le corps parabasal et la résistance de la souche se manifestaient plus ou moins vite, plus ou moins complètement. Nous avons signalé (v. p. 65, R 14 et p. 74, R 18) que l'action de certains médicaments réputés destructeurs de corps parabasaux pouvait subir un freinage exceptionnel. Or cela s'est manifesté, chez R 14, alors que la résistance à la pyronine était déjà installée, et chez R 18 pour une souche devenue de suite résistante à la gonacrine parce que d'abord rendue résistante à l'atoxyl (1).

Donc, chez une souche normale, quand la résistance du parasite à un médicament colorant apparaît avant l'action destructrice sur le corps parabasal, elle la gêne (2).

(1) Pour R 14 la valeur du témoignage est, il est vrai, subordonnée à la preuve que la pyronine étudiée ait une action destructrice du corps parabasal analogue à celle de la pyronine de Werbitzki. Cette preuve n'est pas faite. Mais pour R 18, avec la gonacrine, cette action n'est pas douteuse.

(2) L'action destructrice invoquée ici englobe dans notre esprit, outre la lyse des corps parabasaux, l'action sur la symétrie de division du parasite, qui intervient dans le même sens, pour favoriser la disparition de ces corps.

Au contraire, quand le corps parabasal est absent (naturellement ou par traitement antérieur à la gonacrine) la résistance ultérieure à un médicament quelconque apparaît moins facilement (v. p. 76, R 5).

Enfin, dans le cas où la résistance atteint une souche partiellement aparabasale, par exemple chez R 18 (1) (v. p. 73) les individus aparabasaux semblent plus résistants que les individus normaux.

Une hypothèse peut éclairer ces observations :

la résistance à un médicament résulterait, d'une part, d'une modification d'éléments du trypanosome autres que le corps parabasal, et d'autre part, d'une modification de ce corps (2). C'est cette dernière modification qui gênerait l'attaque destructive ultérieure de ce corps par un médicament colorant, que la résistance initiale soit déterminée par ce même colorant ou par un arsenical.

Ainsi, dans le cas où la résistance atteint une souche partiellement aparabasale de trypanosomes, les individus aparabasaux semblent plus résistants que les autres (v. p. 74, R 18). C'est que le corps parabasal, même modifié par le phénomène de la résistance, et par là devenu insensible à l'action dissolvante des colorants, est encore un point de fixation élective du médicament ; il rend ainsi le trypanosome qui le possède moins résistant (même à modification égale des autres éléments cellulaires) qu'un trypanosome aparabasal de la même souche.

---

(1) Cette résistance apparaît bien sur la ligne non pointillée qui ne fléchit pas, même quand la courbe générale de l'infection s'effondre sous l'action de la gonacrine.

(2) Ces modifications seraient héréditaires puisque la résistance est héréditaire, ainsi que son influence sur la sensibilité du corps parabasal à l'action dissolvante des colorants.

Cette explication ne s'oppose pas à celle fournie plus haut (v. p. 85) mais au contraire la complète.

Nous n'insisterons pas sur ce passage de notre étude car il mérite à lui seul une expérimentation serrée qui sera entreprise par la suite mais qui déborde du cadre de ce travail.

Trop heureux si nous avons pu mettre en évidence l'intérêt de ce point de biologie et souligner le besoin de lier étroitement les recherches de physiologie et celles de morphologie.

CONCLUSIONS

De ces diverses observations il semble résulter ce qui suit :

I. — L'affinité connue du corps parabasal des trypanosomes à l'égard des matières colorantes s'étend aux médicaments arsenicaux.

II. — Cette fixation des médicaments sur le corps parabasal protège partiellement les trypanosomes contre l'action immédiate de ces médicaments, d'où retard dans l'action thérapeutique.

III. — Cette fixation n'étant que provisoire, l'efficacité d'une même intervention thérapeutique à l'égard d'une souche aparabasale et à l'égard d'une souche normale est, en définitive, sensiblement la même, facteur rapidité mis à part.

IV. — Les corps parabasaux protègent l'hôte d'une souche normale contre l'action toxique brusque des injections massives de médicament, permettant ainsi l'emploi de doses élevées ; ils canalisent aussi l'activité du médicament sur le trypanosome lui-même.

V. — Les données posologiques fournies par les auteurs sont généralement faussées par ce fait que la

détermination des doses maxima et mortelles de médicaments repose sur une expérimentation avec des animaux sains, au lieu d'animaux porteurs d'une souche normale, comme dans les essais thérapeutiques.

VI. — Le corps parabasal semble jouer un rôle dans l'apparition de la résistance des trypanosomes aux médicaments. Inversement, l'acquisition, directe ou non, de la résistance des trypanosomes à un médicament réputé destructeur de corps parabasaux gêne cette action spécifique sur ces corps.

VII. — Les paragraphes III et IV — d'une part,

le fait que les phénomènes de résistance acquise à un médicament peut s'étendre à d'autres médicaments même de famille différente — d'autre part,

invitent à ne pas rechercher la transformation d'une souche normale en souche aparabasale pour faciliter la thérapeutique.

VIII. — La gonacrine se révèle comme une des acridines les plus efficaces pour réaliser, en vue d'expérimentation de laboratoire, des souches de trypanosomes aparabasaux.

IX. — L'échec enregistré avec l'acridine orange N O prouve l'importance des chaînes accessoires d'un produit chimique quant à son action physiologique comparée à celle d'un corps de même structure fondamentale.

X. — L'échec enregistré avec la pyronine mène aux mêmes considérations et de plus engage à se méfier des analogies de dénomination dans la comparaison des travaux de différents auteurs.

XI. — Deux souches normales d'espèces différentes de trypanosomes (*Tr. evansi* et *Tr. equiperdum*) semblent se comporter sensiblement de même manière dans le genre d'expériences que nous avons réalisées. Au contraire deux souches différentes d'une même espèce de trypanosomes (*Tr. evansi*, souche de l'Ile Maurice et souche de WENYON) se comportent de manière différente.

VU : *Le Doyen*,
CH. DUBOIS.

VU : BON A IMPRIMER :
Le Président de Thèse,
P. DESOIL.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :
Le Recteur de l'Académie,
CHATELET.

Bibliographie

Alexeieff A. (1910). — « Sur quelques points de la structure des Binucléates de Hartmann ». C. R. Soc. Biol. t. LXIX, p. 532.

(1917). — « Mitochondries et corps parabasal chez les flagellés ». C. R. Soc. Biol. t. LXXX, p. 358.

(1917 a). — « Mitochondries et rôle morphogène du noyau ». C. R. Soc. Biol., t. LXXX, p. 361.

(1917 b). — « Nature mitochondriale du corps parabasal des flagellés ». C. R. Soc. Biol. LXXX, p. 499.

(1917 c). — « Sur les mitochondries à fonction glycoplastique ». C. R. Soc. Biol., t. LXXX, p. 510.

(1917 d). — « Sur la fonction glycoplastique du Kinetoplaste (= kinetonucleus) chez les flagellés ». C. R. Soc. Biol., t. LXXX, p. 512.

(1924). — « Sur le corps parabasal, l'axostyle et les mitochondries chez les flagellés ». Arch. Russ. Protist. Moscow III, p. 149.

Bachmann, A. et Elizalde, P. de (1903). — « Contribucion al estudio del Trypanosoma Elmassiani ». Anales del circulo medico argentino, 31 mar. 1903.

Berger E. (1926). — « Zur Kenntnis der trypanoziden Wirkung von Peracrina 303 ». Deutsche Med. Woch. 1926, n° X.

Bœck, W. C. (1919). — « Studies on Giardia microti : The parabasal bodies of Giardia microti ». Univ. of California Publ. in Zoology, XIX, p. 102.

Brazil V. (1907). — « Mal de cadeiras em Sao Paulo ». Rev. med. di S. Paulo, 15 Janv. 1907.

Broudin et Peytavin (1926). — « Contribution à l'étude du surra de l'Indochine ». Bull. Soc. Path. Exot., t. XIX, p. 746.

Bruce D. (1895). — « Tsetse Fly Disease or Nagana in Zululand. Preliminary Report ». Bennet et Davis, Durban.

Castellani A. (1903). — « Trypanosoma in sleeping sickness ». Brit. Med. Journ., t. I, p. 1218.

Chatton E. (1911). — « Essai sur le noyau et la mitose des Amœbiens ». Faits et théories. Arch. de Zool. exp. t. XLV, p. 267.

(1924). — « Sur les connexions flagellaires des éléments flagellés. Centrosomes et mastigosomes. La cinetide, unité cinetoflagellaire. Cinetides simples et cinetides composées ». C. R. Soc. Biol., t. XCI, p. 577.

Chatton et Leger (1911). — « Sur l'autonomie spécifique du Trypanosoma drosophilae Chatton et Alilaire, et sur les eutrypanosomes des muscides non sanguivores ». C. R. Soc. Biol., t. LXXI, p. 573.

(1919). — « Les péridiniens parasites. Morphologie, reproduction, étiologie ». Thèse Fac Sc. Paris, soutenue le 30 oct. 1919.

Collier W. A. (1924). — « Untersuchungen über die Festigung von Tsetsetrypanosomen gegen Bayer 205 und Arsenikalien ». Arb. a. d. Staatsinst. f. exp. therap. u. d. Georg. Speyer-Hause zu Frankfurt/M 1924, t. XVII, p. 26.

Duboscq O et Grassé P. (1925). — « L'appareil parabasal des Flagellés et sa signification ». C. R. Acad. Sc., t. CLXXX, p. 477.

Dutton J. E. (1902). — « Preliminary note upon a trypanosome occurring in the blood of man ». Thomson Yates Lab. Repts., t. IV, p. 455.

Elmassian M. (1901). — Conférence faite au Conseil National d'Hygiène, le 19 mai 1901. Assunçion. Revista de la Societad medica argentina, 1902, t. X.

Elmassian M. et Migone E. (1903). — « Sur le mal de caderas ou

flagellose paresiante des équidés sud-américains ». Ann. Inst. Past., t. XVII, p. 241.

Evans G. (1880). — « Report on « surra » disease in the Dera Ismail Khan district ». Punjab Govt. Milit. Dept. n° 493, p. 4.467.

Fourneau, Trefouel E., Me Trefouel et De Lestrange-Trévise (1926). — « Les dérivés de l'acide phénylarsinique (arsenic pentavalent) dans le traitement des trypanosomiases. Relation entre l'action thérapeutique des acides arsiniques aromatiques et leur constitution ». Ann. Inst. Past., t. XL (II), p. 933, 951.

França C. et Athias M. (1906). — « Sur les phénomènes de division du Trypanosoma rotatorium ». C. R. Soc. Biol., t. LX, p. 1.108 (S. du 30 juin 1906).

Giemsa G. (1924). — « Zur Praxis der Giemsa-Färbung ». Centralbl. f. Bakt. I. Orig., t. XCI, p. 343.

Gonder R. (Georg. Speyer Haus, Francfort/M) (1912). — « Experimentelle Studien mit Trypanosomen und spironemen ». Zeitschr. f. Immun. Forsch. I. Origin., t. XV, p. 257.

Grassé P. P. (1925). — « L'appareil parabasal est-il un organite sécréteur ? » C. R. Soc. Biol., t. XCIII, p. 1.097.

(1926). — « Contribution à l'étude des flagellés parasites. Partie générale ». Arch. Zool. Exp. et Gén., t. LXV, p. 537.

Guilliermond A. (1918). — « Analyse des travaux d'Alexeieff sur les Blastocystis ». Bull. Inst. Past., t. XVI, p. 88.

Hartmann M. et Prowazeck S. von (1907). — « Blepharoplast, Caryosom und Centrosom. Ein Betrag zur Lehre von der doppel Kernigkeit der Zelle ». Arch. f. Protistenk., t. X, p. 306.

Janicki C. (1911). — « Zur Kenntnis der Parabasalapparates bei parasitischen Flagellaten ». Biol. Centralbl., t. XXXI, p. 321.

(1915). — « Untersuchungen an parasitischen Flagellaten. II. Teil. Die Gattungen Devescovina, Parajœnia,

Stephanonympha, Calonynympha. Ueber den Parabasalapparat. Ueber Kernkonstitution und Kernteilung ». Zeitschr. f. wiss. Zool., t. CXII, p. 573.

Kofoid C. A. (1916). — « Biological and medica signifiance of the intestinal Flagellates ». Proc. Sect. Panamer. Sc. Cong., t. X, p. 546.

Kolmer J., Schamberg J. F. et Raiziss G. D. (1917). — « The numeric relationship of infection to the chemotherapy of experimental trypanosomiasis ». J. of. inf. Dis., t. XX, p. 35.

Kudicke B. (1911). — « Die Wirkung orthochinoïder Substanzen auf Ratten trypanosomen ». Centralbl. f. Bakt.

(1911 a). — « Beiträge zur Biologie der Trypanosomen ». Zentralbl. f. Bacter. I. Orig., t. LXI, p. 113.

Langeron M. (1925). — « Précis de Microscopie ». Masson et Cie, Paris.

Laveran A. (1911). — « Contribution à l'étude du Trypanosoma brucei sans blépharoplaste de Werbitzki ». Bull. Soc. Path. Exot., t. IV, p. 233.

(1911 a). — « Au sujet du Trypanosoma brucei sans blépharoplaste de Werbitzki ». Bull. Soc. Path. Exot., t. IV, p. 273.

(1915). — « Sur les variétés acentrosomiques artificielles de trypanosomes ». C. R. Acad. Sciences, t. CLX, p. 543.

(1916). — « Diminution de virulence chez des trypanosomes ayant subi un grand nombre de passages par animaux de même espèce ». Bull. Soc. Path. Exot., t. IX, p. 109.

(1919). — « Sur les variétés acentrosomiques artificielles de trypanosomes ». C. R. Acad. Sc., t. CLXVIII, p. 749.

Laveran A. et Mesnil F. (1900). — C. R. Soc. Biol.

(1901). — « Sur la nature centrosomique du corpuscule chromatique postérieur ». C. R. Soc. Biol., t. LIII, p. 329.

(1902). — « Le Nagana et le Mal de Caderas sont deux

entités morbides bien distinctes ». C. R. Ac. Sciences, t. CXXXV, p. 838.

(1904). — « Trypanosomes et trypanosomiases », 1re édition. Masson et Cie, Paris.

(1912). — « Trypanosomes et trypanosomiases ». 2e édition. Masson et Cie, Paris.

LAVERAN A. et ROUDSKY D. (1911). — « Au sujet de l'action de l'oxazine sur les trypanosomes ». C. R. Acad. Sciences, t. CLIII, p. 226.

(1911 a). — « Au sujet de l'action de l'oxazine (chlorure de triaminophénazoxonium) et de l'akridine (diphénylméthane) sur les trypanosomes ». C. R. Acad. Sciences., t. CLIII, p. 916.

LAVIER G. (1923). — « Sur la fonction du corps parabasal de GIARDIA ». Ann. de Parasit., t. I, n° 4.

(1927). — « Particularités du noyau chez les Trypanosomes du groupe BRUCEI d'isolement récent ». C. R. Acad. Sc., t. CLXXXV, p. 1.325.

(1927 a). — « Existence d'individus naturellement « ablépharoplastiques » dans les souches de trypanosomes du groupe BRUCEI récemment isolées ». C. R. Soc. Biol., t. XCVII, p. 1.611.

(1927 b). — « Sur la structure du corps parabasal des trypanosomes ». C. R. Ac. Sc., t. CLXXXV, 1.534.

(1928). — « Sur la vacuole prébasale des trypanosomes ». C. R. Ac. Sc., t. CXXCVI, p. 106.

(1928 a). — « Les formations paravacuolaires des trypanosomes ». C. R. Ac. Sc., t. CXXCVI, p. 401.

(1928 b). — « Essais d'infestation de Babouins par TRYPANOSOMA RHODESIENSE ». Rapport final de la Commission Internationale de la Société des Nations pour l'étude de la Trypanosomiase humaine (C. H. 629), p. 123.

(1928 c). — « Etude morphologique des souches isolées au laboratoire d'Entebbe par la commission internationale de la maladie du sommeil ». Ibid., p. 126.

(1928 d). — « Existence de formes naturellement « ablepharoplastiques » chez TRYPANOSOMA EVANSI et TRYPANOSOMA EQUIPERDUM ». C. R. Soc. Biol., t. XCVIII, p. 1.320.

LEUPOLD F. (1924). — « Gewinnung und Eigenschaften von « Bayer 205 » — festen Trypanosomenstämmen ». Arb. a. d. Staatsinst. f. exp. Therap. u. d. Georg Speyer-Hause zu Frankfurt/M. 1924, t. XVII, p. 19.

LIGNÈRES J. (1902). — « Contribution à l'étude de la Trypanosomose des équidés Sud-américains connue sous le nom de mal de Caderas ». Revista de la sociedad medica argentina, t. X, p. 481 et Bull. de la Soc. Centr. de Méd.-Vétérinaire, 1903, t. X, p. 51.

LWOFF M. et A. — « L'appareil parabasal et les constituants cytoplasmiques de LEPTOMONAS CTENOCEPHALI FANTH var. CHATTONI LAVERAN et FRANCHINI ». C. R. Soc. Biol., t. C, p. 557.

MAYER M. et HEINZ ZEISS (1920). — « Versuche mit einem neuen Trypanosomen-heilmittel « Bayer 205 » bei menschen und tierpathogenen Trypanosomen ». Arch. f. sch. u. Trop. Hyg., t. XXIV, p. 257.

MESNIL F. et BRIMONT (1908). — « Sur les propriétés des races de trypanosomes résistantes aux médicaments ». Ann. Inst. Past., t. XXII, p. 856.

MESNIL F. et NICOLLE (1906). — « Traitement des trypanosomiases par les couleurs de benzidine (2e partie, étude expérimentale) ». Ann. Inst. Past., t. XX, p. 513.

MINCHIN E. A. (1909). — « The structure of TRYPANOSOMA LEWISI in relation to microscopical technique ». Quart. Journ. of micro. sc., t. LIII, f. 4, p. 755.

(1914). — « Remarks on the nature of the blepharoplasts or basal granules of flagella ». Arch. f. Protistenk, t. XXXIV, p. 212.

MOORE J. E., SALVIN et BREINL A. (1907). — « The cytology of the trypanosomes ». Ann. Trop. Med. et Parasit., t. I, p. 441.

PEARCE L. et BROWN (Inst. Rockfeller) (1921). — « Therapeutic action of tryparsamide upon experimental infection of TRYPANOSOMA RHODESIENSE. Journ. of exper. Medic., t. XXXIII, f. 2, p. 193.

PLIMMER H. G. et BRADFORD J. R. (1899). — « A preliminary note on the morphology and distribution of the organism found in the tsetse-fly disease ». Proc. Roy. Soc. B., t. LXV, p. 274.

(1899 a). — « Vorläufige Notiz über die Morphologie und Verbreitung des in der Tsetsekrankheit (« Fly Disease » oder « Nagana ») gefundenen Parasiten ». Centralbl f. Bakt. u. Parasitenk, t. XXVI, p. 440.

RABINOWITSCH L. et KEMPNER W. (1899). — « Beitrag zur Kenntnis der Blutparasiten, speciell der Rattentrypanosomen ». Zeitschr. Hyg. und Infekt., t. XXX, p. 251.

ROSENBUSCH F. (1909). — « Trypanosomenstudien ». Arch. f. Protistenk., t. XV, p. 263.

SACEGHEM R. VAN (1914). — « Expériences sur l'action thérapeutique de la trypaflavine dans les trypanosomiases animales ». Bruxelles. Ministère des Colonies, Adm. de l'agric., 1914.

SIVORI F. et LECLER E. (1902). — « Le surra americain ou mal de caderas ». Ann. Min. Agric. Buenos-Aires, t. V., p. 1.

STEFFAN P. (1923). — « Recherches morphologiques concernant les effets de certains médicaments sur les trypanosomes ». Deutsche tierärztl. Woch., 20 oct. 1923.

STEKKOVEN J. H. et SCHNURMANS, jr (1919). — « Die Teilung der TRYPANOSOMA BRUCEI Plummer u. Bradford ». Arch. f. Protistenk., t. XL, p. 158.

SWEZI O. (1916). — « The kinetonucleus of flagellates and the binuclear theory of Hartmann ». Univ. California publ. Zool., t. XVI, p. 185.

THOMAS H. W. (1905). — « Some experiments in the treatment of Trypanosomiasis ». Brit. med. Journ. 27 mai 1905, p. 1.140.

THOMAS H. W. et BREINL A. (1905). — « Trypanosomes, Trypanosomiasis, and « Sleeping Sickness ». Liverpool Sch. of Trop. Med. mém. XVI, p. 1.

VALENTIN (1841). — « Ueber ein Entozoon im Blute von SALMO FARIO ». Arch. Anat. Phys. Wiss. Med.. p. 435.

VOGES O. (1902). — « Das mal de Caderas ». Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh., t. XXXIX, p. 323.

WASIELEWSKI V. et SENN G. (1900). — « Beitrage zur Kenntnis der Flagellaten des Ratten blutes ». Zeitschr. f. Hyg., t. XXXIII, p. 444.

WEBBER (1897). — Botan. Gazette, juin 1897.

WENRICH D. H. (1921). — « The structure and division of TRICHOMONAS MURIS (Hartmann) ». Journ. of Morphol. t. XXXVI, p. 119.

WENYON C. M. (1926). — « Protozoology ». London, Bailliere, Tindall and Cox.

(1928). — « The loss of the parabasal body in Trypanosomes ». Trans. Roy. Soc. Trop. Med. et Hyg., t XXII n° 1.

WERBITZKI F. (1910). — « Uber blepharoplastlose Trypanosomen ». Centralbl. f. Backt. I Abt. LIII, p. 303.

WOODCOCK H. M. (1916). — « Observations on coprozaic flagellates, together with a suggestion as to significance of the kinetonucleus in the Binucleata ». Phil. Trans. Roy. Soc. B. CCVII, p. 375.

ZABALA J. (1901). — « Mal de Cadera ». Ann. Depart, nac. Hig. Buenos-Ayres, t. IX, nov. 1901.

ZIEMANN H. (1898): — « Eine Methode der Doppelfärbung bei Flagellaten, Pilzen, Spirillen und Bakterien, sowie bei einigen Amöben ». Centralbl. f. Bakt. u. Protist. Refer., t. XXIV, p. 945.